

Aus der Klinik und Poliklinik für
Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie
der Universität zu Köln
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze

Kombination von PD-1-Inhibitor- und Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen – eine unizentrische Analyse der Nebenwirkungen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dominik Alexander Funken
aus Aachen

promoviert am 05.06.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessorin Dr. med. S. Marnitz-Schulze
2. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. M. I. Ruge

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Simone Marnitz-Schulze

Herr Priv.-Doz. Dr. Christian Baues

Frau Dr. Maike Trommer

Frau Anne Adams, M. Sc.

Herr Dr. Wolfgang Baus

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von mir mittels Recherche in den digitalen sowie analogen Patientenakten in der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie erhoben.

Hierbei konnte ich zum Teil auf Daten der RIO-Datenbank, welche in der Klinik und Poliklinik Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie angelegt wurden und mir von Frau Dr. Maike Trommer zur Verfügung gestellt wurden, zurückgreifen.

Die Erarbeitung des Studiendesigns und der Fragestellung erfolgten gemeinsam mit Frau Dr. Maike Trommer, Herrn Dr. Christian Baues und Frau Universitätsprofessorin Dr. Simone Marnitz-Schulze.

Die statistische Auswertung mit IBM SPSS v. 26 erfolgte selbstständig nach Beratung bei Frau M. Sc. Anne Adams.

Bei Fragen im Rahmen des gesamten Entstehungsprozesses der Doktorarbeit standen mir stets Frau Dr. Maike Trommer sowie Herr Dr. Christian Baues beratend zur Seite.

Beim Heraussuchen einzelner Parameter der Bestrahlungen standen mir die Mitarbeiter der Medizinphysik der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln, unter Leitung von Herrn Dr. Wolfgang Baus, unterstützend zur Seite.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.12.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read "David Fuchs". The signature is written in a cursive style with a large initial 'D' and 'F'.

Danksagung

Von Herzen möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, welche an der erfolgreichen Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Mein erster Dank gilt Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Simone Marnitz-Schulze, durch welche mir die Promotion an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie in Form der Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit, vieler Ratschläge und der Bereitstellung notwendiger Ressourcen ermöglicht wurde.

Ein herzlicher und besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Maike Trommer, welche mir stets bei allen sich ergebenden Fragen zur Seite stand und mich vom Anfang bis zum Ende der Arbeit mit großem Einsatz unterstützte.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. Baues für seine Unterstützung bei der Ausarbeitung der Arbeit und seine konstruktive Beratung, welche stets eine Bereicherung dargestellt hat.

Darüber hinaus möchte ich Frau Anne Adams für die statistische Beratung danken.

Ein weiterer Dank gebührt den Mitarbeitern der Medizinphysik der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln, unter Leitung von Herrn Dr. Wolfgang Baus.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meiner Familie, besonders meinen Eltern Jolanta und Heribert Funken und meinem Bruder Max Funken, welche mir seit jeher zur Seite stehen und eine sehr große Stütze in meinem Leben darstellen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1. ZUSAMMENFASSUNG	12
2. EINLEITUNG	13
2.1. Gesellschaftliche und medizinische Relevanz von Hirnmetastasen	13
2.2. Anatomie und Physiologie des Gehirns	14
2.3. Symptome bei Hirnmetastasen	15
2.4. Häufigste Primärtumore	16
2.5. Diagnostik von Hirnmetastasen	17
2.6. Behandlung von Hirnmetastasen	18
2.6.1. Radiotherapeutische Verfahren und chirurgische Resektion	18
2.6.1.1. Radiotherapeutische Verfahren	18
2.6.1.2. Chirurgische Resektion	20
2.6.1.3. Kombination und Vergleich von Radiotherapie und chirurgischer Resektion	21
2.6.2. Systemische Therapien	21
2.6.3. Kombination von Radio- und Immuntherapie	25
2.7. Nebenwirkungen	27
2.7.1. Nebenwirkungen der RT am Hirn	27
2.7.1.1. Akute und subakute Nebenwirkungen der RT am Hirn	28
2.7.1.2. Späte Nebenwirkungen der RT am Hirn	29
2.7.2. Nebenwirkungen der Immuntherapie mit Nivolumab und Pembrolizumab	30
2.7.3. Nebenwirkungen der Kombination von Bestrahlung und Immuntherapie	32
2.8. Prognose und prognostische Faktoren	33
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	34
3. MATERIAL UND METHODEN	35
3.1. Studiendesign	35
3.2. Auswahl des Patientenkollektivs	35

3.3.	Erhebung der Daten	35
3.4.	Vorgehensweise	36
3.4.1.	Gruppeneinteilung IT-RT parallel ja/nein und Einteilung der RT of interest	36
3.4.2.	Erhebung der Parameter	36
3.5.	Statistische Auswertung	40
4.	ERGEBNISSE	42
4.1.	Deskriptive Analyse	42
4.1.1.	Lokalisation der bei der RT of interest bestrahlten Metastasen	47
4.1.2.	Gruppeneinteilung	47
4.1.3.	Verteilung von Alter und Geschlecht	47
4.1.4.	Primärtumoren bei ED	48
4.1.5.	ECOG bei ED	48
4.1.6.	TNM-Klassifikation bei ED	49
4.1.7.	Tumorstadium UICC bei ED	50
4.1.8.	Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen bei ED	51
4.1.9.	RT-IT-Zeitpunkt	51
4.1.10.	Mehrfache RT	52
4.1.11.	Anzahl der Bestrahlungen vor RT of interest	52
4.1.12.	Anzahl der Bestrahlungen nach RT of interest	53
4.1.13.	Anzahl der Metastasen in Bezug auf RT of interest	53
4.1.14.	Grund der Cortison-Gabe bei RT of interest	53
4.1.15.	Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn der RT of interest	55
4.1.16.	Lokale Tumorkontrolle	57
4.1.16.1.	Lokale Tumorkontrolle 1	57
4.1.16.2.	Lokale Tumorkontrolle 2	57
4.1.16.3.	Zeitraum zwischen den lokalen Tumorkontrollen 1 und 2	58
4.1.17.	Follow-up Zeitraum	58
4.1.17.1.	Follow-up ab Start RT of interest (in Monaten)	58
4.1.17.2.	Follow-up ab Start IT (in Monaten)	59
4.1.18.	Gross tumor volume und planning target volume der RTol	59
4.1.18.1.	GTV	59
4.1.18.2.	PTV	59
4.1.19.	Einzel- und Gesamtdosis der RTol	60
4.1.19.1.	Einzeldosis	60
4.1.19.2.	Gesamtdosis	61
4.1.20.	Anzahl Fraktionen der RTol	62
4.1.21.	Gruppeneinteilung RT of interest	64
4.1.22.	BED und EQD2 der RTol	65

4.1.22.1.	BED	65
4.1.22.2.	EQD2	66
4.1.23.	Immuntherapie	67
4.1.23.1.	Anzahl der Zyklen der IT	67
4.1.23.2.	Dauer der IT	68
4.1.23.3.	IT-Präparat	68
4.1.23.4.	Ipilimumab-Vortherapie	70
4.1.23.5.	PD-L1-Status	70
4.1.23.6.	Multiple Metastasen bei Start IT	70
4.1.23.7.	Multiple Bestrahlungen am Hirn	71
4.1.23.8.	Bestrahlungen extrakraniell	71
4.1.23.9.	Ansprechen IT	71
4.1.23.10.	Isolierter Progress am Hirn oder systemisch?	72
4.1.23.11.	Progressionfreies Überleben ab Start IT	73
4.1.23.12.	Gesamtüberleben ab Start IT	74
4.2.	Nebenwirkungsanalyse	75
4.2.1.	Nebenwirkungen	75
4.2.1.1.	Hautreaktion	79
4.2.1.2.	Pruritus	79
4.2.1.3.	Müdigkeit	80
4.2.1.4.	Fieber	80
4.2.1.5.	Schwindel	80
4.2.1.6.	Cephalgien	80
4.2.1.7.	Dyspnoe	81
4.2.1.8.	Übelkeit	81
4.2.1.9.	Diarrhoe	81
4.2.1.10.	Obstipation	81
4.2.1.11.	Kolitits	82
4.2.1.12.	Hepatitis	82
4.2.1.13.	Hyperthyreose	82
4.2.1.14.	Hypothyreose	82
4.2.1.15.	Pneumonitis	82
4.2.1.16.	Knochenmarksdepression	83
4.2.1.17.	Radionekrose	83
5.	DISKUSSION	84
5.1.	Allgemeines	84
5.2.	Checkpoint-Inhibitoren	84

5.3.	Hirnmetastasen und Primärtumore	86
5.4.	Häufigste Nebenwirkungen	86
5.5.	Unterschiede im Nebenwirkungsprofil	87
5.5.1.	Wichtigste Unterschiede	87
5.5.2.	Weitere Unterschiede	88
5.6.	Gesamtunterschiede Nebenwirkungen	89
5.7.	Mögliche Ursachen für die vermehrten Nebenwirkungen	91
5.8.	Unterschiede der deskriptiven Parameter	92
5.8.1.	Metastasen bei Erstdiagnose	92
5.8.2.	Mehrfach RT	93
5.8.3.	Cortison-Gabe	93
5.8.4.	Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn	94
5.8.5.	Lokale Tumorkontrolle 1 und 2	94
5.8.6.	Parameter der Bestrahlung	94
5.8.7.	Immuntherapie	96
5.8.8.	Ansprechen IT	96
5.8.9.	Gesamt- und progressionsfreies Überleben	97
5.9.	Kritische Beleuchtung der verwendeten Methodik	98
5.10.	Fazit	100
6.	LITERATURVERZEICHNIS	101
7.	ANHANG	115
7.1.	Abbildungsverzeichnis	115
7.2.	Tabellenverzeichnis	115
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	116

Abkürzungsverzeichnis

AWMF → Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

BED → Biological effective dose

CK → Cyberknife

CTCAE → Common Terminology Criteria for Adverse Events

ED → Erstdiagnose

EQD2 → Equivalent dose for 2 gray / Äquivalenzdosis von 2 Gray

GK → Gammaknife

GTV → Gross tumor volume

Gy → Gray (*physikalische Einheit*)

ICI → Immuncheckpoint-Inhibitortherapie

IQR → Interquartile range / Interquartilsabstand

irAE → Immune-related adverse events / Immunvermittelte Nebenwirkungen

IT → Immuntherapie(n)

MRT → Magnetresonanztomographie

NSCLC → Non-small cell lung carcinoma / Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

NW → Nebenwirkung(en)

OS → Overall survival / Gesamtüberleben

PD-1-I → PD-1-Inhibitor(en) / PD-1-Inhibitortherapie(n)

PET → Positronen-Emissions-Tomographie

PFS → Progression-free survival / Progressionsfreies Überleben

PTV → Planning target volume

RT → Radiotherapie(n)

RIT → Radioimmuntherapie(n)

RTol → Radiotherapy of interest

SCLC → Small-cell lung carcinoma / Kleinzelliges Lungenkarzinom

SRS → Stereotaktische Radiochirurgie

WBRT → Whole brain radiotherapy / Ganzhirnbestrahlung

ZfKD → Zentrum für Krebsregisterdaten

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), welche den PD-1-Rezeptor hemmen, stellen einen wichtigen Bestandteil der modernen Krebstherapie dar. Aufgrund guter Therapieergebnisse werden PD-1-Inhibitorthérapien (PD-1-I) sowohl als Monotherapie als auch in multimodalen onkologischen Therapiekonzepten verwendet.

Bei Patienten mit Hirnmetastasen wird immer häufiger eine Kombinationstherapie von PD-1-I mit strahlentherapeutischer Behandlung angewandt.

In dieser Arbeit wurden die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen (NW) der Radiotherapie (RT) bei Patienten mit Hirnmetastasen unterschiedlicher Primärtumore im Hinblick auf eine parallele oder nicht-parallele Gabe der PD-1-I analysiert. Lag mindestens ein Monat Abstand zwischen RT und Immuntherapie (IT), galt die Behandlung als nicht parallel.

Methoden: Für die retrospektive Analyse wurden die behandlungsbezogenen NW von Patienten, welche aufgrund von Hirnmetastasen mittels RT und IT mit PD-1-Inhibition in Form von Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt wurden, entsprechend der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 eingeteilt. Die IT wurde bei allen Patienten an der Uniklinik Köln appliziert. Jegliche Primärtumoren und RT-Konzepte wurden einbezogen. Data Lock war der 31.12.2017. Die NW wurden mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests mit SPSS v.26 verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 55 Patienten mit 80 Hirnmetastasen betrachtet. Von diesen 55 wurden 31 parallel und 24 nicht parallel radioimmuntherapeutisch behandelt. Die PD-1-I Nivolumab (n=19) und Pembrolizumab (n=36) wurden appliziert. Am häufigsten wurden die NW Müdigkeit (31%), Juckreiz (23%) und Übelkeit (22%) beobachtet. 91 NW waren akut (≤ 3 Monate nach Therapieende), während 6 als späte NW (> 3 Monate nach Therapieende) auftraten (CTCAE-Grade 1-3). NW dritten Grades waren selten und kamen bei beiden Gruppen nur als akute NW vor (4 in der nicht-parallelen Gruppe und 5 in der parallelen Gruppe).

In der Gruppe parallel Behandelte wiesen 65 Patienten akute NW auf, während dies 26 in der Gruppe nicht parallel Behandelte waren. Kopfschmerzen ($p=0,031$) und Übelkeit ($p=0,008$) traten statistisch signifikant vermehrt in der Gruppe parallel Behandelte auf.

Fazit: Die zeitgleiche Behandlung in Form der Radioimmuntherapie (RIT) mit PD-1-I wies mehr NW auf, als eine zeitlich versetzte Behandlung. Kopfschmerz und Übelkeit traten bei den parallel Behandelten signifikant häufiger auf.

Aufgrund nur weniger NW dritten Grades und keiner NW vierten oder fünften Grades sowie weniger später NW, welche gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt waren, erscheint eine parallele Applikation von RT und PD-1-I in Hinblick auf die NW als vertretbar.

2. Einleitung

2.1. Gesellschaftliche und medizinische Relevanz von Hirnmetastasen

Das Gehirn stellt den Ursprung und Quell menschlichen Handelns und Denkens dar. Es ist eines der elementarsten und das wohl komplexeste Organ des Menschen.

Dementsprechend haben jegliche Erkrankungen, welche das Hirn in seiner Funktionsfähigkeit beeinträchtigen, schwerwiegende Folgen für das Leben der betroffenen Person und sind oftmals lebensbedrohlich.

Gleichzeitig haben onkologische Erkrankungen eine hohe gesellschaftliche Bedeutung, da sie schwerwiegende Therapien nach sich ziehen und oftmals auch nicht kurativ behandelbar sind.

Im Jahre 2017 war laut dem Statistischen Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland ein Viertel aller Todesfälle auf Krebserkrankungen zurückzuführen. Dies entspricht einer Anzahl von 227.590 Menschen (Statistisches Bundesamt (Destatis), aufgerufen am 24.10.2019).

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) erkrankten im Jahr 2014 476.000 Menschen in der Bundesrepublik Deutschland an einer Krebsneuerkrankung², was in etwa einer Inzidenz von 0,5% der Gesamtbevölkerung entspricht.

Diese Datenlage zeigt die hohe Bedeutung von Krebserkrankungen in unserer Gesellschaft. Aufgrund der weiten Verbreitung und hohen Bedeutsamkeit für viele Menschen in Deutschland und der Welt ist es wichtig, sich der Verbesserung onkologischer Therapien und der Diagnostik onkologischer Erkrankungen mit hoher Intensität anzunehmen.

Ein wichtiges Feld im Rahmen der Onkologie ist die Metastasierung von Primärtumoren, wobei sich Tochterzellen entarteter Zellen bösartiger Krebsgeschwüre überall im menschlichen Körper ablagern können. Hirnmetastasen stellen aufgrund eines bisher nicht vorhandenen kurativen Behandlungsansatzes ein Todesurteil dar³.

20-40 % aller Patientinnen und Patienten* mit malignem Tumor weisen im Verlauf ihrer Erkrankung eine zerebrale Metastasierung auf⁴.

Bezieht man diese Prozentzahlen auf die 476.000 Erkrankten im Jahre 2014, so liegt die Zahl derer, die in Folge ihres Primärtumors eine Hirnmetastase entwickeln, zwischen 95.200 und 190.400 Personen.

Eine zunehmende Inzidenz an diagnostizierten Hirnmetastasen ist aufgrund einer Verbesserung von Bildgebung und Therapiekonzepten sowie dem damit einhergehendem längeren Gesamtüberleben (OS) von Tumorpatienten in den letzten Jahren zu beobachten^{5,6}. Aufgrund des bereits hohen Vorkommens und der zu erwartenden weiteren Zunahme ist besonders diesem Bereich der onkologischen Forschung eine hohe Bedeutsamkeit und Aktualität beizumessen.

*Im Folgenden wird aus Gründen der Vereinfachung im Plural stets die männliche Form verwendet, wobei die weibliche Form hier stets eingeschlossen ist.

2.2. Anatomie und Physiologie des Gehirns

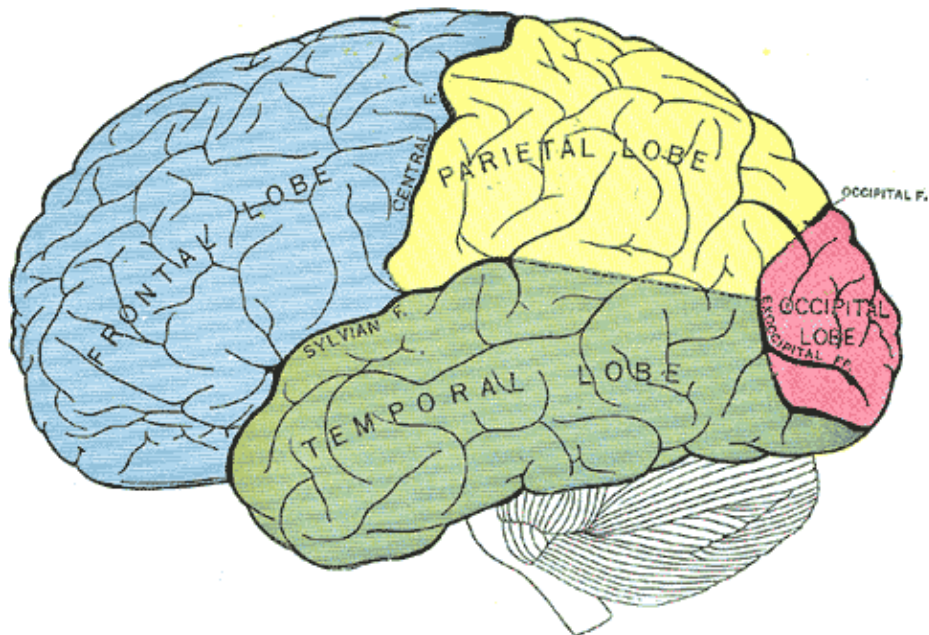


Abbildung 1 Zeichnung Gehirn

Quelle: „Grays Anatomy“ von Henry Gray; Zeichner: Henry Vandyke Carter (1831–1897); Veröffentlichung 1918

Mit durchschnittlich 1336 g beim Mann und 1198 g bei der Frau stellt das Gehirn nur einen geringen Teil der gesamten Körpermasse dar⁷.

Für das menschliche Leben jedoch hat es elementare Bedeutung, weshalb es durch seine anatomische Umgebung sehr gut geschützt ist.

Das Gehirn liegt innerhalb der Schädelkalotte. Zwischen dem Gehirn und der Kalotte liegen die Meningen sowie der Liquor, welcher einen weiteren Schutz gegenüber mechanischen Einflüssen auf das Gehirn darstellt.

Anatomisch gesehen lässt sich das Gehirn aufgrund der Trennung durch den Interhemisphärenspalt in zwei Hälften, die Hemisphären, aufteilen.

Darüber hinaus erfolgt klinisch oft eine Aufteilung in supra- und infratentorielle Lokalisationen von Metastasen. Das Tentorium cerebelli, eine Duplikatur der Dura mater, stellt hierbei die Trennung zwischen Groß- und Kleinhirn dar.

In 80 bis 85% der Fälle sind Hirnmetastasen supratentoriell lokalisiert, während entsprechend etwa 15% infratentoriell gelegen sind⁸.

Das Gehirn lässt sich in vier voneinander abzugrenzende Teile unterteilen: Großhirn, Zwischenhirn, Kleinhirn und Hirnstamm.

Das Großhirn wiederum lässt sich in weitere vier Bereiche, die Lappen, unterteilen: Den Frontal-, den Temporal-, den Parietal- sowie den Okzipitallappen, welche durch Hirnfurchen getrennt sind (siehe Abbildung 1).

Diese Einteilung hat für das Verständnis der Beschreibung der Lokalisation der Hirnmetastasen eine hohe Bedeutung für alle Fachbereiche, welche sich mit Diagnostik und Behandlung von Hirnmetastasen auseinandersetzen.

2.3. Symptome bei Hirnmetastasen

Hirnmetastasen haben aufgrund gravierender Symptome einen starken Einfluss auf die Lebensqualität. In Folge der größer werdenden Tumormasse, dem damit einhergehendem Hirnödem und erhöhtem Hirndruck ⁹, entwickeln sich diverse klinische Manifestationen, wie fokale Ausfälle, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, kognitive Defizite sowie Somnolenz. Auch die Ausbildung eines Hydrocephalus sowie tumorbedingte Blutungen können auftreten ⁹.

Die neurologischen Einschränkungen der Patienten basieren zum Teil auf der Lokalisation der Metastasen, sodass sich aus der neurologischen Untersuchung Hinweise auf die Lage der Metastase ergeben können.

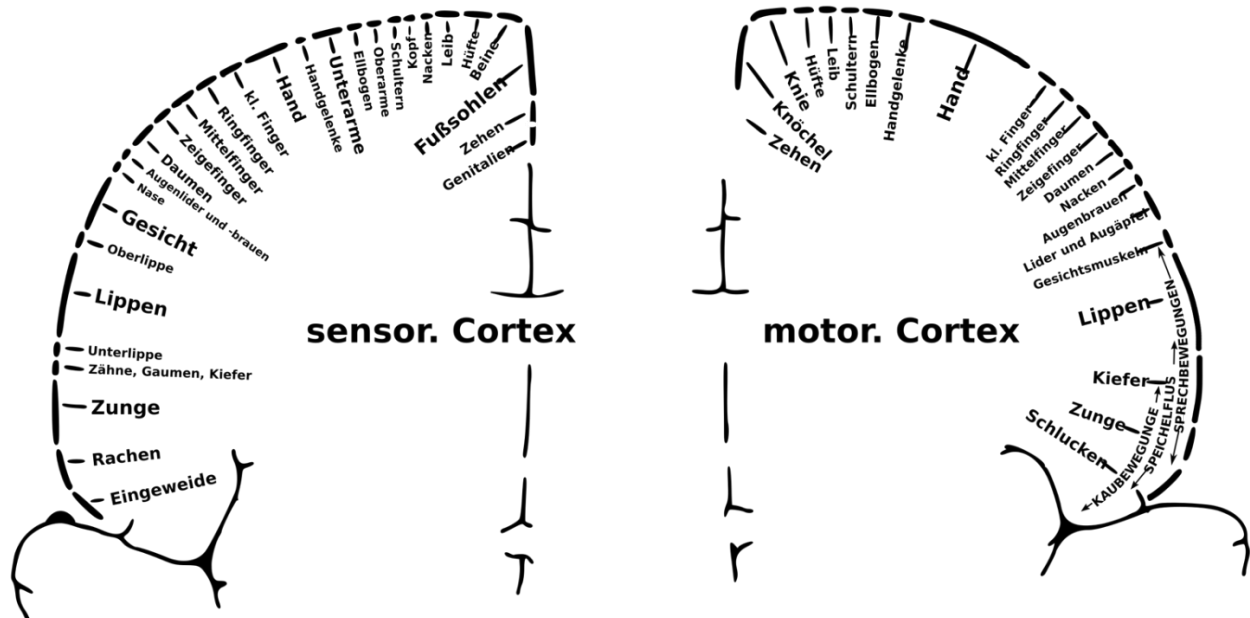


Abbildung 2 Zeichnung Homunculus ¹⁰

Quelle: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=463669>, aufgerufen am 02.11.2021 Von User: Ayacop - Eigenes Werk, Gemeinfrei

Im Bereich des Frontallappens befindet sich der Gyrus praecentralis. Hierbei handelt es sich um den Ort, von welchem die willkürliche Motorik ausgeht. Er weist eine somatotopische

Gliederung auf, welche in Abbildung 2 dargestellt ist. Liegt eine Metastase im Bereich des Gyrus praecentralis vor, sind die motorischen Einschränkungen abhängig von der genauen Lokalisation. So kann beispielweise eine lateral gelegene Metastase das Kauen und Sprechen beeinträchtigen, während eine medial gelegene Metastase die Gehfähigkeit einschränken kann. Im Bereich des Frontallappens liegen neben motorischen Arealen, ebenfalls Areale, welche für das Kurzzeitgedächtnis und die Ausbildung der Persönlichkeit zuständig sind. Dementsprechend können dortige Metastasen unter anderem Persönlichkeitsveränderungen, epileptische Anfälle sowie Affekt- und Antriebsstörungen verursachen ¹¹.

Der Parietallappen schließt sich dem Frontallappen an und wird durch Sulcus lateralis, Gyrus supramarginalis und Gyrus angularis von Okzipital- und Temporallappen getrennt. Der Sulcus centralis stellt die Grenze zwischen Frontal- und Parietallappen dar, wobei ihm anliegend die Gyri prae- und postcentralis sind. Der Gyrus postcentralis ist für die sensible Wahrnehmung zuständig und ist ebenfalls somatotopisch gegliedert (siehe Abbildung 2). Der Gyrus angularis, welcher im Parietallappen gelegen ist, hat eine wichtige Bedeutung für Seh- und Hörbahn. Symptome bei dortiger Tumorlokalisation sind sensible und motorische Einschränkungen, neuropsychologische Störungen und fokale Anfälle. Psychische Veränderungen hingegen treten bei dortigen Metastasen nicht auf ¹¹.

Der Okzipitallappen, welcher den hintersten Teil des Gehirns darstellt, ist nur unscharf von Temporal- und Parietallappen durch die Gyri supramarginalis und angularis zu trennen. Er hat als Sitz der primären und sekundären Sehrinde eine besondere Bedeutung für die visuelle Wahrnehmung. Bei dortiger Tumorlokalisation gelten homonyme Hemianopsie sowie zerebrale Anfälle als typische Symptome ¹¹.

Der Sulcus lateralis sowie die Gyri supramarginalis und angularis grenzen den Temporallappen von den restlichen Hirnlappen ab. Er weist die primäre und sekundäre Hörrinde (Wernicke-Sprachzentrum) auf und ist somit vor allem für die auditive Wahrnehmung von Bedeutung. Typische Symptome bei dortiger Tumorlokalisation sind Aphasie, kognitive Störungen, generalisierte und komplex-fokale Anfälle sowie Ängstlichkeit und Depression ¹¹.

2.4. Häufigste Primärtumore

Primärtumore, von welchen die Hirnfiliae ausgehen, sind häufig maligne Melanome, Bronchial-Karzinome, Mamma-Karzinome und Nierenzellkarzinome¹². Die drei zuerst genannten Tumorentitäten sind die häufigsten Ursachen für Hirnmetastasen und machen 67-80% aller ins Hirn metastasierenden Ursprungstumore aus¹³.

Aufgeteilt auf die verschiedenen Arten der Primärtumore zeigt sich folgendes Bild bei der prozentualen Verteilung:

Der absolut gesehen am häufigsten ins Hirn metastasierende Primärtumor ist das Lungenkarzinom mit etwa 45% aller Hirnmetastasen. Die zweithäufigste Primärentität ist, mit

15% aller für Hirnmetastasen verantwortlichen Primärtumore, Brustkrebs. Mit 10% folgt an dritter Stelle das maligne Melanom und darauf folgend die Gruppe kolorektaler Karzinome mit etwa 5%^{13,14}.

Die zeitliche Dauer von der Erstdiagnose (ED) bis zur Entwicklung der Hirnmetastasen ist hierbei je nach Primärtumor sehr unterschiedlich.

Beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) entwickeln circa 80% der Patienten innerhalb von 2 Jahren Hirnmetastasen¹⁵, während dies beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) circa 10% sind¹⁶. Bei Hirnmetastasen von malignen Melanomen folgt die Diagnose durchschnittlich 24 bis 30,5 Monate nach der Diagnose des Primärtumors^{17,18}. Bei Brustkrebs sind es im Durchschnitt gar 41 Monate¹⁹.

2.5. Diagnostik von Hirnmetastasen

Um Hirnmetastasen zu diagnostizieren wird hauptsächlich die bildgebende Diagnostik in Form der Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet. Diese weist eine hohe Sensitivität auf, ist jedoch nicht sehr spezifisch²⁰.

Auch die Computertomographie wird zur Identifikation von Hirnmetastasen verwendet. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird zur Detektion eines unbekanntes Primärtumors verwendet²¹. Unter Verwendung von Radiotracer, wie beispielweise F-18-Fluordesoxyglucose (FDG-PET) oder F-18-Fluorethyltyrosin (FET-PET), ist eine Differenzierung zwischen dem Rezidiv einer zerebralen Metastase und Radionekrose, der Ausbildung nekrotischer Areale in Folge strahlentherapeutischer Behandlung, möglich. Bei diesen nuklearmedizinischen Verfahren werden intravenös radioaktiv markierte Substanzen (Tracer) appliziert, anhand deren Stoffwechseleigenschaften eine Differenzierung zwischen vitalem und nekrotischem Gewebe möglich sein kann. Während vitales Gewebe metabolisch aktiv ist, zeigen sich bei abgestorbenem Gewebe keine metabolischen Eigenschaften²². Jedoch kann auch vitales Gewebe hypometabolisch aktiv sein. Nur bei einer hypermetabolischen Stoffwechselsituation ist sicher von einem Tumorrezidiv auszugehen, während man bei hypometabolischer Stoffwechsellage keine sichere Aussage über nekrotisches oder vitales Gewebe treffen kann²³.

Ein Phänomen, welches seit dem Einzug des Einsatzes der MRT-Bildgebung festgestellt werden konnte, ist der sogenannte Pseudoprogress. Als Pseudoprogress bezeichnet man eine vermehrte Anreicherung von Kontrastmittel im MRT-Bild, welche nach Behandlung den Eindruck eines vergrößerten Tumorgewebes an der Stelle der behandelten Metastase erweckt. Es handelt sich hierbei jedoch, wie es der Name „Pseudoprogress“ bereits suggeriert, nicht um die wirkliche Vergrößerung der Metastase, sondern um eine lokale Reaktion des Immunsystems. Hierbei kommt es zur vermehrten Ansammlung kontrastmittelanreichernder

Zellen²⁴. Häufig bleiben die Patienten trotz des Pseudoprogress asymptomatisch. Sie können jedoch auch Symptome wie bei erhöhtem Hirndruck aufweisen. Hierbei sind Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Erbrechen zu nennen.

Um den Zustand der Einschränkung in Folge der Erkrankung der Patienten zu beschreiben, wird der Performance Status erhoben. Für die Einschätzung der selbstständigen Lebensfähigkeit der Patienten sind vor allem der ECOG-Status der „Eastern Cooperative Oncology Group“ sowie der Karnofsky-Index weit verbreitet. Der Karnofsky-Index wird mit Prozentzahlen zwischen 0 und 100 Prozent angegeben, wobei 0 Prozent dem Tod entspricht und 100 Prozent dem Zustand eines Gesunden. Der ECOG-Status hingegen wird mit absoluten Zahlen zwischen 0 und 5 beschrieben. Die Zahl 0 entspricht hierbei der vollen Gesundheit, während die Zahl 5 dem Tod entspricht.

2.6. Behandlung von Hirnmetastasen

Bisherige onkologische Behandlungskonzepte sind die Bestrahlung in verschiedenen Konzepten, die Operation in Form der Resektion der Hirnmetastasen, systemische Therapieverfahren wie die Chemo- oder Immuntherapie (IT) sowie kombinierte Verfahren.

2.6.1. Radiotherapeutische Verfahren und chirurgische Resektion

Als Therapiemodalitäten zur Behandlung von Hirnmetastasen kommen die Ganzhirnbestrahlung (WBRT), die stereotaktische Radiochirurgie (SRS) sowie die chirurgische Resektion zum Einsatz⁶.

2.6.1.1. Radiotherapeutische Verfahren

Als SRS wird die perkutane, strahlentherapeutische Applikation hoher Einzeldosen bezeichnet. Diese erfolgt z.B. mittels Linearbeschleuniger, Gammaknife (GK) oder Cyberknife (CK).

Die Technik wurde Mitte des 20. Jahrhunderts von Lars Leksell als Behandlungsalternative zur WBRT entwickelt. Gegenüber der WBRT bietet sie den Vorteil, dass sie das normale Gewebe, welches die Läsion umgibt, nur geringfügig schädigt²⁵. Diese hochpräzise Behandlung erfolgt entweder in Form einer einzelnen oder einer geringen Anzahl (≤ 5) an Bestrahlungsfractionen. Das zu bestrahlende Gebiet wird mit mehreren konvergenten, hochenergetischen Strahlen behandelt. Hierbei werden Röntgenstrahlung, Gammastrahlung oder Protonen verwendet²⁶. Die Maximaldosis liegt an dem Ort vor, an dem alle Strahlen überlappen. Eine genaue Positionierung von Patient und Läsion ist somit notwendig²⁷. Die

Dosis einer einzelnen Sitzung reicht hierbei von 15 bis 24 Gray (Gy), sofern die Läsionen in Form einer einzelnen Fraktion mittels SRS behandelt werden. Bei größeren Tumorumfängen kann eine SRS mit mehreren Fraktionen zum Einsatz kommen. Hierbei sind die häufigsten Bestrahlungsschemata 27 Gy in 3 Fraktionen und 30 Gy in 5 Fraktionen²⁸. Der Begriff Radiochirurgie bezieht sich darauf, dass die vollständige Entfernung der Läsion, ähnlich einer chirurgischen Resektion, das Ziel dieser Maßnahme ist²⁹.

Demgegenüber steht die fraktionierte, konventionelle Strahlentherapie. Hierbei werden in verhältnismäßig kleiner Dosierung in mehreren Sitzungen größere Zielbereiche bestrahlt. Durch die Fraktionierung wird der Schaden auf das gesunde, umliegende Gewebe des Zielbereiches begrenzt, da zwischen den Bestrahlungen Zeit für die Reparatur von DNA-Schäden bleibt. Gleichzeitig wird die Zerstörung von Tumorzellen maximiert. Hierbei kommt heutzutage nach wie vor die WBRT zur Behandlung zum Einsatz, welche historisch gesehen die hauptsächlich eingesetzte Therapiemodalität war. Üblicherweise erfolgen die Bestrahlungen bei der WBRT in folgenden Fraktionsschemata: 30 Gy in 10 Fraktionen (10 x 3 Gy), 37,5 Gy in 15 Fraktionen (15 x 2,5 Gy) oder bei Patienten mit schlechter Prognose mit 20 Gy in 5 Fraktionen (5 x 4 Gy)²⁸.

Zu Beginn der radiotherapeutischen Behandlungen wurde meist die alleinige WBRT als Therapie bei Patienten mit Hirnfiliae eingesetzt, was die durchschnittliche Lebenserwartung von zuvor etwa einem Monat ohne Therapie und zwei Monaten unter Therapie mit Corticosteroiden³⁰ auf 4-6 Monate erhöhte.

Bei Patienten mit mehreren kleinen (<3 cm) Hirnmetastasen wird eine initiale Behandlung mit SRS als Therapie empfohlen. Hierbei herrscht jedoch keine Einigkeit darüber, welche die maximale Anzahl an Metastasen für diese Therapieoption sein sollte. So kann sowohl bei Patienten mit einer Anzahl von bis zu vier zerebralen Metastasen^{31,32} als auch bei einer Anzahl von bis zu zehn Metastasen im Gehirn eine SRS durchgeführt werden³³. Yamamoto et al. sehen die SRS als sinnvolle Alternative gegenüber einer WBRT sowohl bei Patienten mit einer Anzahl von zwei bis vier als auch mit fünf bis zehn Metastasen an. Hierbei heißt es begründend, dass eine geringe Invasivität zu verzeichnen sei und weniger Nebenwirkungen (NW) in Folge der SRS gegenüber der WBRT aufträten³³. Je größer die Metastase, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit neurotoxischer Folgeerscheinungen bei Anwendung der SRS.

Bei Vorliegen von multiplen Metastasen ist gemäß der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)³⁴ eine WBRT als palliative Maßnahme zu empfehlen, sofern eine Lebenserwartung von mind. 3 Monaten vorhanden ist³⁴. Sofern 2-4 Metastasen vorliegen, welche nicht größer als 2,5 cm sind, ist laut der Leitlinie

eine radiochirurgische Behandlung einer WBRT vorzuziehen, da hierbei weniger neurotoxische NW und eine verbesserte lokale Kontrolle zu erwarten sind. Außerdem ist die Dauer der Behandlung kürzer⁵.

Eine WBRT als alleinige Therapieoption kann indiziert sein, wenn eine hohe Tumorlast vorliegt. So können Patienten mit mehreren großen Metastasen mit einer WBRT³⁵ oder oft auch chirurgisch behandelt werden. Patienten mit Hirnmetastasen leben nach Behandlung mit WBRT im Mittel 4,5 Monate³⁶. Hierbei wird häufig mit einer Gesamtdosis von 30 Gy und Einzeldosen von 3 Gy in 10 Sitzungen bestrahlt³⁵. In einer Phase-III-Studie von Mulvenna et al. aus dem Jahr 2016 (*Quartz trial*) wurde die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen bei NSCLC verglichen. Die eine Patientengruppe erhielt WBRT und Dexamethason, während die Vergleichsgruppe alleinig Dexamethason bzw. Best Supportive Care erhielt. Die Autoren der Studie kommen zu dem Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das OS gibt, jedoch geringfügige klinische Vorteile für die Gruppe der mit WBRT behandelten Patienten bestünden³⁷.

Patienten mit einem schlechten Performance Status werden meist mit einer WBRT behandelt, wobei eine Studie von Chernov et al. zeigte, dass eine SRS bei einem schlechten Performance Status aufgrund von Hirnmetastasen zu einem verbesserten OS führen kann³⁸. Außerdem spricht die meist einmalige Bestrahlung der SRS gegenüber mehreren Sitzungen bei der WBRT für die Behandlung in Form einer SRS³⁹, da die Lebenserwartung der Patienten gering ist und von vielen Patienten entsprechend eine möglichst kurze Therapiedauer bevorzugt wird. Die Therapiekombination von WBRT und SRS vermindert die Wahrscheinlichkeit einer intrazerebralen Progression gegenüber alleiniger SRS. Ein verbessertes OS ist bei erhöhter Wahrscheinlichkeit von NW, wie beispielsweise neurokognitiven Einschränkungen, nicht zu beobachten⁴⁰. Es konnte festgestellt werden, dass die WBRT nach SRS im Vergleich zur alleinigen SRS mit einem signifikant vermehrten Verlust von Lern- und Gedächtnisfunktion assoziiert ist⁴¹.

2.6.1.2. Chirurgische Resektion

Bei Patienten mit einer einzelnen Metastase, welche groß ist oder mit einem Ödem oder Masseneffekt in Verbindung gebracht werden kann und welche chirurgisch zugänglich ist, erzielt eine Operation ein schnelles Nachlassen der Symptome sowie eine Verbesserung der lokalen Kontrolle³⁵. Durch eine Operation kann jedoch meist keine vollständige lokale Kontrolle erreicht werden^{42,43}. Ziele einer chirurgischen Resektion sind Gewebeentnahme zu diagnostischen Zwecken, ein Nachlassen des Masseneffekts sowie eine Behandlung der Ödeme⁴⁴.

2.6.1.3. Kombination und Vergleich von Radiotherapie und chirurgischer Resektion

Drei randomisierte, klinische Studien verglichen die Behandlung von Patienten mit einer einzigen Hirnmetastase. Hierbei wurde die Operation mit zusätzlicher WBRT mit der Behandlung einer alleinigen WBRT verglichen. Es zeigte sich in zwei dieser drei Studien ein verbessertes OS für die Patienten, welche eine Operation mit zusätzlicher WBRT erhielten ^{45,46,47}.

Die postoperative WBRT weist im Vergleich zu alleiniger Operation hingegen kein verbessertes OS auf, weshalb sie in der Regel nicht postoperativ eingesetzt wird. Eine Ausnahme stellen die Situationen dar, in welchen auch ohne Operation eine Indikation für einer WBRT besteht. Beim postoperativen Einsatz einer WBRT kommt es seltener zu einem Versterben an neurologischen Ursachen sowie zu einem selteneren Auftreten von Rezidiven ³¹. Meist wird postoperativ fokal die Resektionshöhle bestrahlt, wobei hypo- oder normofraktionierte Bestrahlungskonzepte zum Einsatz kommen. Über die optimale Dosierung und Fraktionierung herrscht jedoch keine Einigkeit ⁴⁸. Am Institut für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln werden die Resektionshöhlen beispielweise in Form eines hypofraktionierten Bestrahlungskonzeptes in 11 Sitzungen mit Einzeldosen von 3,8 Gy bestrahlt.

Postoperativ stellt auch die SRS eine mögliche Alternative zur WBRT dar. Hierbei sollte eine einzelne oder eine begrenzte Anzahl an Hirnmetastasen vorliegen. Als Voraussetzung gilt auch die Zugänglichkeit für die SRS ⁴⁹. Eine einzelne Fraktionierung stellte sich als vorteilhaft für Patienten mit kleinen Metastasen (z.B. <3 cm) heraus, während bei größeren Metastasen mehrere Sitzungen (hypofraktionierte Bestrahlung) indiziert sind. Es zeigte sich hierdurch eine verbesserte lokale Kontrolle bei einer Verringerung des Risikos für eine Radionekrose ^{50,51,52}.

In einer Phase-III-Studie mit 268 Patienten mit 1-3 Hirnmetastasen, bei welcher die SRS als primäre Therapie mit der chirurgischen Resektion verglichen wurde, zeigte sich kein Vorteil zwischen diesen beiden Behandlungsoptionen bezüglich der lokalen Kontrolle der Hirnmetastasen ⁴³.

2.6.2. Systemische Therapien

Grundsätzlich ist zu sagen, dass sich eine medikamentöse Therapie am Primärtumor orientiert und abhängig von der Histologie und vom molekularen Profil ist.

Neben den etablierten chemotherapeutischen Konzepten werden bei diversen Tumorentitäten Biologicals und Hormontherapien erfolgreich eingesetzt.

So werden beispielweise beim malignen Melanom BRAF-Inhibitoren⁵³, PD-1-Inhibitoren (PD-1-I)⁵⁴ und der CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab⁵⁵ in Abhängigkeit vom molekularen Profil der Patienten eingesetzt. Sie können auch kombiniert eingesetzt werden⁵⁶.

Beim NSCLC stellen EGFR-Inhibitoren⁵⁷ sowie PD-1-I⁵⁸ wichtige Behandlungsoptionen dar. Die Behandlungen onkologischer Erkrankungen mit IT haben in den vergangenen Jahren erfreuliche Ergebnisse gezeigt:

Große Erfolge bei der Bekämpfung von malignen Melanomen⁵⁹, NSCLC⁶⁰, Plattenepithelkarzinomen⁶¹, Urothelkarzinomen⁶² und Nierenzellkarzinomen sind durch die Checkpoint-Inhibitortherapien zu verzeichnen⁶³.

Die Europäische Kommission hat im Jahr 2019 auf Grundlage der Studie CheckMate-214⁶⁴ eine Zulassung für die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil erteilt. Bereits in einer Studie des Jahres 2015 konnten Motzer et al. die Überlegenheit des PD-1-I Nivolumab gegenüber dem Immunsuppressivum Everolimus zeigen⁶⁵. In der Studie von Motzer et al. aus dem Jahr 2018 zeigte sich neben einem signifikant verlängerten OS eine verbesserte Ansprechrate bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil im Vergleich zur Behandlung mit Sunitinib, welche bis dato den Behandlungsstandard in diesem Erkrankungsstadium dargestellt hatte⁶⁴.

Bei der Behandlung in Form systemischer Therapien zeigten sich positive Auswirkungen auf die Entwicklung von Metastasen. So hat sich bei diversen Tumorentitäten aufgrund des Einsatzes von IT die Überlebenszeit der Patienten verlängert.

Ipilimumab, ein CTLA-4-Inhibitor, wurde von der Europäischen Kommission im Jahr 2011 zugelassen und war somit bereits vor den PD-1-I (z.B. Nivolumab und Pembrolizumab) auf dem Markt. Die Zulassung erfolgte auf Grundlage einer Studie von Hodi et al., welche im Jahre 2010 im „New England Journal of Medicine“ publiziert wurde und einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem malignem Melanom unter Behandlung mit Ipilimumab mit oder ohne Glykoprotein 100 in den Stadien III und IV gegenüber der alleinigen Behandlung mit Glykoprotein 100 aufwies⁵⁵.

Entsprechend wurde Ipilimumab bereits auch früher als die PD-1-I bei Patienten angewandt, welche radiotherapeutisch behandelt wurden⁶⁶. In der Studie von Knisely et al. wurden Patienten mit zerebraler Metastasierung bei malignem Melanom mit definitiver Radiochirurgie und ein Teil der Patienten zusätzlich mit Ipilimumab behandelt. Es zeigte sich ein signifikant verbessertes OS bei den Patienten, welche zusätzlich mit Ipilimumab behandelt wurden, gegenüber den Patienten, welche einzig eine definitive Radiochirurgie erhielten. Bei der Studie wurden die Daten von 77 Patienten retrospektiv analysiert, welche zwischen 2002 und 2010 in Behandlung waren⁶⁶.

Schartz et al. konnten im Jahre 2010 eine vollständige Regression einer zuvor unbehandelten Hirnmetastase, welche eine Absiedlung eines malignen Melanoms war, in Folge der Behandlung mit Ipilimumab beobachten ⁶⁷.

Es hat sich gezeigt, dass die Checkpoint-Inhibitortherapie, vor allem die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab, bei Patienten mit zerebraler Metastasierung bei malignem Melanom neben systemischen Effekten auch intrazerebrale Wirkung zeigt ^{68,69}.

Beim malignen Melanom werden heutzutage die PD-1-I Nivolumab oder Pembrolizumab in den Stadien III und IV als adjuvante Therapien eingesetzt ⁷⁰. Hierbei erwies sich in der CheckMate Studie 238 Nivolumab aufgrund eines signifikant verbesserten, rezidivfreien Überlebens als überlegen gegenüber einer Behandlung mit Ipilimumab ⁷¹. In der CheckMate Studie 240 wurden Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom untersucht, welche mit einer Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab behandelt wurden. Hierbei wurden die Kohorten in asymptomatische und symptomatische Patienten, welche neurologische Symptome hatten und/oder Corticosteroide erhielten, unterteilt. Während in der Gruppe der asymptomatischen Patienten 58,4% einen intrakraniellen klinischen Nutzen, definiert als vollständige oder teilweise intrakranielle Reaktion, aufwiesen, waren dies in der Gruppe der symptomatischen Patienten nur 22,2%. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab für asymptomatische Patienten mit Hirnmetastasen als Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden sollte, während der weitere Forschungsbedarf einer geeigneten Therapie für symptomatische Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom benannt wird ⁶⁹. Monotherapien mit den jeweiligen ICI zeigten bei meist asymptomatischen Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom folgende objektive, intrakranielle Ansprechraten: Ipilimumab 16% ⁷², Pembrolizumab 26% ⁷³ und Nivolumab 20% ⁷⁴.

Pembrolizumab zeigte gegenüber einem Placebo bei Patienten nach chirurgischer Entfernung des malignen Melanoms ein signifikant verlängertes rezidivfreies Überleben ⁷⁵. Eine Studie von White et al. kommt zu dem Ergebnis, dass bei Melanompatienten mit zerebralen Metastasen, eine alleinige IT sinnvoll sein kann und auf eine WBRT verzichtet werden kann ⁷⁶. Die meisten Studien zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus ICI und RT für Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom die größten Vorteile mit sich bringt. O'Shea et al. verglichen in ihrer Studie Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom, welche entweder nur mit einer ICI oder nur mit SRS oder mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Das mediane Gesamtüberleben war signifikant am besten, wenn die Patienten eine Kombinationstherapie aus SRS und ICI erhielten (OS 56,1 Monate). Die alleinige Behandlung mit ICI zeigte ein besseres medianes Gesamtüberleben, als die alleinige Behandlung mittels SRS (24,2 Monate versus 14,5 Monate) ⁷⁷.

Opijnen et al. stellten in ihrem systematischen Review, bei welchem die Behandlung von Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom betrachtet wurde, fest, dass das mediane OS in den analysierten Studien bei alleiniger Behandlung mittels IT von Patienten mit 9,0 Monaten im Vergleich zu 17,4 Monaten bei Kombination von IT und SRS erheblich schlechter ausfiel ⁷⁸.

Eine Phase-II-Studie von Goldberg und Kollegen kommt zu der Erkenntnis, dass eine alleinige Gabe von Pembrolizumab bei der Behandlung von Patienten mit mindestens einer unbehandelten oder fortschreitenden Hirnmetastase bei NSCLC oder malignem Melanom positive Behandlungsergebnisse erzielen kann ⁷⁹. Die Autoren der Studie stellten fest, dass Pembrolizumab bei Hirnmetastasen des NSCLC mit einer PD-L1-Expression von mindestens 1% Wirkung zeigt und sicher applizierbar sei ⁸⁰.

Bei der Behandlung des NSCLC stellen die PD-1-I einen wichtigen Therapiebestandteil dar. Im Jahr 2019 hat die Europäische Kommission zum ersten Mal die Zulassung erteilt, den PD-1-I Pembrolizumab gemeinsam mit Platin-Chemotherapie und dem Zytostatikum Pemetrexed zur Erstlinientherapie bei NSCLC mit Nicht-Plattenepithelkarzinom zu verwenden. Diese Zulassung wurde aufgrund der Phase-III-Studie KEYNOTE-189 erteilt ⁸¹. Bei dieser Studie sorgte die Kombinationstherapie von Pembrolizumab und einem platinhaltigen Chemotherapeutikum für ein verlängertes OS sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) ⁸¹.

Die Studie KEYNOTE-407 zeigte, dass eine Kombination von Pembrolizumab, Docetaxel und platinhaltiger Chemotherapie gegenüber einer Kombinationschemotherapie bei Patienten mit squamösem NSCLC zu einem verlängerten PFS sowie verlängertem OS führt ⁸².

Im Jahr 2020 erteilte die europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine Zulassung zur Erstlinientherapie für die Kombination aus Nivolumab mit Ipilimumab und Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC. Diese Therapiekombination zeigte ein signifikant verbessertes OS gegenüber alleiniger Chemotherapie ⁸³.

Bei Patienten mit Hirnmetastasen bei NSCLC deuten aktuelle Studien darauf hin, dass eine IT als Monotherapie, welche auf den PD-1/PD-L1 Signalweg abzielt, ein intrakranielles Ansprechen bewirken kann ^{84, 80}.

Entsprechend der zunehmenden Erfolge der systemischen Therapien stellt sich die Frage, ob es bei mehreren, kleinen Hirnmetastasen einer radiochirurgischen Behandlung bedarf oder ob nicht eine rein systemische Therapie in solchen Fällen die beste Behandlungsoption darstellt. In solchen Fällen ist zu bedenken, dass in Abhängigkeit von der Grundtumor Erkrankung, dem Tumolvolumen und der Dosierung die Lokalkontrolle nach Radiochirurgie Behandlungserfolge zwischen 60-100% erzielt. Jede Systemtherapie muss zu einer Behandlung mit solch guten Lokalkontrollen in Konkurrenz treten, um sie als Standardtherapie abzulösen ⁸⁵.

2.6.3. Kombination von Radio- und Immuntherapie

Die Kombination von zielgerichteten Krebstherapien (targeted therapies), IT sowie Chemotherapien mit der Strahlentherapie wird zur Zeit in vielen Studien untersucht⁶. Je nach Entität können sie alleine oder zusätzlich gemeinsam mit der Strahlentherapie appliziert werden.

Die RIT, die Kombination immuntherapeutischer mit radiotherapeutischer Behandlung, weist die Perspektive auf, die Lebenserwartung und Lebensqualität von Patienten mit der Diagnose einer oder mehrerer Hirnmetastasen zu verbessern.

Sowohl die Behandlung in Form der Radiotherapie (RT) als auch die Behandlung in Form der PD-1-I können für eine Verkleinerung bis hin zu einem Verschwinden zerebraler Metastasen sorgen. Die Strahlentherapie kann neben lokalen Wirkungen auch zur Aktivierung des Immunsystems beitragen⁸⁶. Eine Kombination der Strahlentherapie mit einer Therapie, welche das Immunsystem unterstützt, wie z.B. einer ICI, stellt daher eine sinnvolle Weiterentwicklung dar, um die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Hirnfiliae zu verbessern⁸⁷.

Aufgrund der strahlentherapeutischen Behandlung kommt es zu vermehrter Antigenpräsentation und gesteigerter Immunogenität des Tumors. Auch die durch die Bestrahlung induzierte Synthese von Zytokinen, eine Veränderung der Mikroumgebung des Tumors sowie T-Zell-Infiltration können dazu beitragen, dass das Immunsystem den Tumor eliminieren kann^{88,87}.

Ein weiterer Grund für das positive Zusammenspiel der Therapien ist der abkopale Effekt, welcher erstmals im Jahre 1953 beschrieben wurde⁸⁹. Beim abkopalen (lateinisch „ab scopus“= „weg vom Ziel“) Effekt können durch lokale Radiatio systemische Effekte, welche sich gegen Tumoren in anderen Körperregionen als der Bestrahlten richten, ausgelöst werden. Hierbei – so die Hypothese des beobachteten Phänomens, wonach es zur Reduktion eines Tumors oder mehrerer Tumoren an anderer Stelle als der ursprünglich Bestrahlten kommt - wird durch die lokale Bestrahlung das gesamte Immunsystem aktiviert⁹⁰. Ursächlich hierfür sind verschiedene Zelltodesformen und hierauf folgende immunogene Reaktionen⁹¹. Durch den immunogenen Zelltod kommt es zur Freisetzung von Antigenen, zur Produktion von Zytokinen sowie zur Aktivierung von Komplementfaktoren^{92,93,94}. Auch eine Erhöhung des Haupthistokompatibilitätskomplexes Klasse I, eine Aktivierung von dendritischen Zellen, eine verstärkte Präsentation von Tumorantigenen und das Einwandern von Immunzellen in das Mikromilieu des Tumors, was zu einer erhöhten Dichte tumorinfiltrierender Lymphozyten mit einer breiteren Varianz von T-Zell-Rezeptoren führt, zeigen positive Auswirkungen auf nicht-bestrahlte Tumorregionen. Eine Verbesserung der T-Zell-Aktivität sowie die Veränderung von regulatorischen T-Zellen und der Expression der Moleküle des Immuncheckpoints können

einen positiven Einfluss auf die systemische Immunantwort nach lokaler Radiation haben^{95,92,96}. Diese Immunreaktionen können zu einer Bekämpfung von Tumorzellen im ganzen Körper führen.

In diversen Studien konnte eine Begünstigung des abskopalen Effekts durch die Kombination von RT und IT gezeigt werden⁹⁷, wobei von einer Häufigkeit des Auftretens im Rahmen der RIT zwischen 25% und 52% berichtet wurde^{98,99,96}.

Trommer et al. konnten in einer Studie das Auftreten des abskopalen Effektes an sieben von 24 Patienten (29%) nachweisen, welche in Form einer Kombinationstherapie von RT und PD-1-I behandelt wurden⁹⁶.

In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Strahlen- und Immuntherapie das Ansprechen der Therapie signifikant verbessern und das Gesamtüberleben bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil verlängern kann^{86,66,100,101,102}. Melanompatienten, welche Ipilimumab plus WBRT anstelle von alleiniger WBRT erhielten, wiesen ein längeres medianes Überleben (21,3 vs. 4,9 Monate) sowie eine erhöhte 2-Jahres-Überlebensrate (47,2% vs. 19,7%) auf⁶⁶. Bei einer weiteren ähnlich konzipierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mittels SRS und Ipilimumab Überlebensvorteile mit sich bringt, wobei das Gesamtüberleben von 5,3 auf 18,3 Monate anstieg. Diese Studie konnte jedoch keine Überlebensvorteile für die Kombinationsbehandlung mit WBRT und Ipilimumab zeigen¹⁰¹. In der KEYNOTE-001-Studie (NCT 01295827) wurde festgestellt, dass NSCLC-Patienten, welche vor der Behandlung mit Pembrolizumab eine Strahlentherapie erhielten, eine Verbesserung des PFS und des OS aufwiesen¹⁰³. Ahmed et al. konnten zeigen, dass Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom mit 91% nach 6 Monaten und 85% nach 12 Monaten hohe lokale Kontrollraten bei der Kombinationsbehandlung mittels SRS und PD-1-I aufwiesen¹⁰⁴.

Lu et al. analysierten in einem systematischen Review sowie einer Metaanalyse Studien, welche den Einfluss einer zeitgleichen im Vergleich zu einer zeitlich versetzten Kombinationstherapie aus ICI und SRS auf die Prognose der Patienten mit Hirnmetastasen untersuchten. Hierbei entsprachen 8 retrospektive Studien den zu Grunde gelegten Auswahlkriterien. Die Verfasser der Studie stellten fest, dass die zeitgleiche Applikation beider Therapien ein signifikant verbessertes OS aufwies, wobei das PFS in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufwies⁸⁹.

Lu et al., Sevenich sowie Trommer et al. stellen in ihren jeweiligen Studien resümierend fest, dass weiterhin Forschungsbedarf bezüglich der Optimierung der Fraktionierung und des

Behandlungsschemas sowie des Timings der beiden Therapien besteht, um die synergistischen Effekte und dementsprechend das Outcome zu optimieren^{86,96,89}.

Die Kombination von RT und IT als individuellem Behandlungskonzept für Patienten mit zerebraler Metastasierung wird an der Universitätsklinik Köln seit dem Jahre 2011 angewandt.

2.7. Nebenwirkungen

Sowohl die Radio- als auch die IT können schwere NW aufweisen, welche das Wohl des Patienten stark einschränken können. Deshalb ist es wichtig, potentielle NW und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens zu kennen. So ist es auch für behandelnde Ärzte rechtlich verpflichtend, über die NW und deren Häufigkeit vor Beginn der Therapie aufzuklären.

Die Entscheidung, ob eine Therapie bei einem Patienten mit Hirnmetastasen in Form einer radioimmuntherapeutischen Behandlung sinnvoll ist oder nicht, sollte auch anhand der potentiellen NW getroffen werden. Da die Therapie momentan keinen kurativen, sondern nur einen lebenszeitverlängernden Ansatz darstellt, ist den potentiellen NW eine besondere Bedeutung beizumessen.

2.7.1. Nebenwirkungen der RT am Hirn

Die Limitation der Bestrahlungen am Hirn, so stellten es Kim et al. in ihrem Review im Jahre 2008 fest, liegt nicht in der Möglichkeit, die jeweiligen bösartigen Zellen durch die Strahlung zu zerstören, sondern darin, dass es auch zur Zerstörung umliegendes Normalgewebes und dementsprechend starken Folgen für den behandelten Patienten kommt¹⁰⁵. Es komme zu „späten morphologischen Veränderungen, einer neuen Anordnung der neuronalen Verbindungen sowie zu metabolischen Unterfunktionen“ an bestrahlter Stelle des Gehirns, stellten Tang et al. in ihrer Studie fest¹⁰⁶.

Grundsätzlich lassen sich die NW einer Bestrahlung des Hirns in Abhängigkeit des Zeitpunkts ihres Auftretens in akute und späte NW aufteilen. Bezüglich der genauen zeitlichen Einteilung findet man in der Literatur unterschiedliche Definitionen. In unserer Studie haben wir NW als akut definiert, sofern ihr Auftreten innerhalb der ersten drei Monate nach der Bestrahlung lag. Alle NW die später auftraten, also ab Beginn des 4. Monats, wurden als späte NW definiert.

In der Regel handelt es sich bei den akuten Komplikationen um potentiell reversible NW, während späte Komplikationen häufig irreversibel sind.

2.7.1.1. Akute und subakute Nebenwirkungen der RT am Hirn

Eine häufige, akute, aber teilweise auch späte NW einer Bestrahlung am Hirn ist Fatigue, welche sich in Form von Tagesschläfrigkeit und verminderter Aktivität äußert und meist in milder bis moderater Form auftritt ¹⁰⁷. Als effektive Behandlungsmaßnahme stellte sich regelmäßige sportliche Aktivität heraus ¹⁰⁸.

Alopezie in Folge der Bestrahlung ist eine sehr häufige NW, wobei Ausprägung und Dauer direkt von der Dosis der Bestrahlung abhängen ¹⁰⁹.

Eine Rötung der Haut im bestrahlten Bereich stellt eine mögliche NW dar, welche in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis meist mild verläuft und sich gut mit Feuchtigkeitscremes behandeln lässt ¹¹⁰.

Eine weitere häufige, aber meist milde NW sind Kopfschmerzen, wobei bei milder Ausprägung in der Regel keine medikamentöse Behandlung notwendig ist. Wichtig ist hierbei jedoch eine Differenzierung zwischen Kopfschmerzen, welche als unmittelbare NW der Bestrahlung auftreten, von Kopfschmerzen, welche als Folge eines erhöhten Hirndrucks auftreten. Letztere gehen häufig mit neurologischen Defiziten sowie zunehmender Somnolenz einher. Ursächlich für den erhöhten Hirndruck können eine Zunahme der Tumormasse oder ein zerebrales Ödem sein. Eine weitere, mögliche Ursache für einen erhöhten Hirndruck kann auch eine reaktive Schwellung an der bestrahlten Stelle sein. In solche Fällen sollten zur Behandlung Glucocorticoide und / oder Schmerzmittel gegeben werden ¹¹⁰.

Präventiv kann bei Patienten mit vorbestehendem Hirnödem Dexamethason (2 bis 4 mg täglich) vor Beginn der Bestrahlung gegeben werden ¹¹¹.

Weitere NW der RT am Hirn sind Appetitverlust sowie gelegentlich Übelkeit und Erbrechen. Zur Behandlung kommen Antiemetika oder Corticosteroide zum Einsatz ¹¹⁰.

Des Weiteren können eine Otitis media ¹¹² sowie eine Parotitis ¹¹³ als NW auftreten. Akute Enzephalopathie, welche sich in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit, Schläfrigkeit, Fieber und fokal-neurologischen Defiziten äußern kann und vor allem bei hohen Strahlungsdosen und der Bestrahlung größerer Hirnvolumina auftritt, ist eine seltene Komplikation ¹¹⁴.

Zu den subakuten Reaktionen, welche nicht unmittelbar nach der Bestrahlung, sondern einige Wochen danach auftreten, gehören vorübergehende fokal-neurologische Ausfälle. Diese sind zum Teil reversibel und sagen nicht zwangsläufig eine langfristige Verschlechterung voraus ¹¹⁵.

2.7.1.2. Späte Nebenwirkungen der RT am Hirn

Eine mögliche schwere NW der Bestrahlung des Gehirns ist die Radionekrose, die Ausbildung nekrotischer Areale in Folge der strahlentherapeutischen Behandlung. Die daraus folgenden Symptome sind abhängig von der Lokalisation des nekrotischen Areals im Hirn. Es kann in Abhängigkeit der Lokalisation der bestrahlten Metastase zu fokale-neurologischen Ausfällen, aber auch zu Zeichen eines erhöhten Hirndrucks, wie Übelkeit und Kopfschmerzen, kommen¹¹⁶. Circa 20 % der Patienten weisen epileptische Anfälle auf¹¹⁷. Als therapeutischer Ansatz bei Auftreten einer Radionekrose gilt die Behandlung mit Glucocorticoiden (Dexamethason 4 bis 8 mg täglich)¹¹⁶. Sofern es nicht zu Symptombesserung unter Glucocorticoid-Therapie oder zur Wiederkehr der Symptome beim Ausschleichen der Therapie kommt, kann mit monoklonalen Antikörpern in Form von Bevacizumab behandelt werden. Diese stellten sich bereits in prospektiven Studien nachweislich als effektives Mittel heraus^{118,119}. Alternativen hierzu stellen die chirurgische Resektion des nekrotischen Areals¹²⁰ sowie eine interstitielle Lasertherapie¹²¹ dar. Da es eines der Hauptziele der onkologischen Therapie ist, die Lebensqualität aufrecht zu erhalten, ist es wichtig, diese NW möglichst früh zu detektieren¹²². Jedoch stellt sich die Detektion nicht ganz einfach dar, da es hierfür keinen einheitlichen Ansatz und auch keine optimale Methode zur Diagnostik gibt. Hierbei werden vor allem die bildgebenden Verfahren in Form von MRT, Computertomographie und PET eingesetzt, wobei diese zur Befundung der Strahlennekrose nicht bis zur Perfektion ausgereift sind.

Eine weitere mögliche wichtige Spätfolge der RT sind neurokognitive Einschränkungen in Folge der zerebralen Strahlenbehandlung¹²³. Deren Ausprägung ist abhängig von der Art der Bestrahlung sowie bei partieller Bestrahlung von der Lokalisation der bestrahlten Region. Nach WBRT treten gegenüber anderen Bestrahlungsformen häufiger neurokognitive Spätfolgen bei den Patienten auf. Besonders die Gedächtnisleistung und die Lernfähigkeit der Patienten können in Folge der WBRT beeinträchtigt sein¹¹⁶. Es konnte festgestellt werden, dass eine WBRT im Anschluss an eine SRS, gegenüber Patienten welche ausschließlich mit einer SRS behandelt wurden, die Wahrscheinlichkeit für eine kognitive Verschlechterung erhöht, ohne einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben⁴⁰. Auch die Lebensqualität der Patienten in Folge der Einschränkung kognitiver Funktionen leidet unter zusätzlicher Gabe einer WBRT zu einer SRS bzw. chirurgischen Resektion¹²⁴. Zur Prävention dieser NW bei WBRT haben sich als medikamentöse Therapie Memantin¹²⁵ und bei der Bestrahlung eine intensitätsmodulierte RT, welche die Hippocampi ausspart,¹²⁶ als vorteilhaft herausgestellt.

Bei Patienten mit Fatigue sowie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen werden zur Behandlung die Medikamente Methylphenidat und Modafinil verwendet, wobei ein eindeutiger Nutzen bisher nicht nachgewiesen werden konnte¹²⁷. Bei Patienten mit Gedächtnisstörungen

werden die Medikamente Memantin oder Donepezil zur Therapie verwendet. Donepezil konnte in Studien teilweise positive Ergebnisse aufweisen ¹²⁸.

Insgesamt ist die Behandlung der neurokognitiven Funktionseinschränkungen individuell an die Situation des Patienten anhand seiner individuellen Einschränkungen sowie seiner Komorbiditäten und seines Gesamtzustandes anzupassen, wobei sich bisher keine Medikation als eindeutig vorteilhaft herausgestellt hat.

Als weitere zunehmend erkannte Langzeitfolgen sind zerebrovaskuläre Folgen wie Vaskulopathien und Schlaganfälle sowie Mikroblutungen und kavernöse Malformationen zu nennen ¹¹⁶. Diese spielen häufiger bei andersartigen Hirntumoren als Hirnmetastasen eine bedeutsamere Rolle, da bei zerebraler Metastasierung die durchschnittliche Überlebenszeit nach Behandlung häufig vergleichsweise geringer ist und dementsprechend diese Spätfolgen seltener im Rahmen der restlichen Lebenszeit auftreten als bei Patientenkollektiven mit anderen Hirntumoren und besserer Prognose.

Je nach Ort der Bestrahlung können Sehstörungen, ototoxische Spätfolgen oder Endokrinopathien auftreten. Auch das Risiko für sekundäre Meningeome, Gliome, Nervenscheidentumore oder Sarkome ist nach kranialer Radiation erhöht ¹¹⁶.

2.7.2. Nebenwirkungen der Immuntherapie mit Nivolumab und Pembrolizumab

Ein wesentlicher Unterschied der IT gegenüber Chemotherapien ist es, dass sie ein andersartiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Ein Beispiel hierfür ist die Therapie des NSCLC mit dem PD-1-I Nivolumab gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel. In einer Phase-III-Studie von Brahmer et al. wurde die Behandlung des NSCLC mit Nivolumab im Vergleich zur chemotherapeutischen Behandlung mit Docetaxel betrachtet. In dieser Studie erlitten von den Patienten, welche mit Nivolumab behandelt wurden, 6,9 Prozent NW der Grade 3 und 4, während dieser Anteil in der Gruppe der mit Docetaxel Behandelten bei 55 Prozent lag ¹²⁹. Die geringere Toxizität ist vor dem Hintergrund des Ziels, onkologischen Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen, erfreulich. Auch aufgrund dessen, dass sich die Lebenserwartung von Patienten mit Hirnmetastasen verbessert hat, haben Langzeittoxizitäten an Bedeutung gewonnen.

Nichtsdestotrotz können auch IT schwerwiegende NW verursachen. Hierbei kommt es anders als bei chemotherapeutischer Behandlung nicht zu zytostatischen Effekten wie Panzytopenie oder Polyneuropathie, sondern zu immunvermittelten Symptomkomplexen ¹³⁰. Diese autoimmunen NW können sich in jeglichen Organsystemen manifestieren ¹³¹. Sie unterscheiden sich von den NW bei Behandlung mit Zytostatika in verschiedenen Punkten:

Sie sind nicht abhängig von der Dosis, individuell unterschiedlich und weisen starke Unterschiede im zeitlichen Verlauf auf ^{132,133}.

Zu den häufigsten NW der PD-1-I gehört Fatigue, welche bei 16-37% der behandelten Patienten auftritt ^{129,134}. Meistens präsentiert sie sich als milde NW. Wichtig ist bei persistierender Fatigue ein Ausschluss von Endokrinopathien ¹³⁵.

Fieber und Schüttelfrost gehören ebenso zu den möglichen NW ¹³⁶, wobei als Ursachen hierfür eine erhöhte Zytokinfreisetzung sowie eine verstärkte Immunantwort angenommen werden. Als Therapie hierfür können antipyretische Mittel wie Paracetamol oder nicht-steroidale Antirheumatika eingesetzt werden. Als weitere häufige NW sind Hautreaktionen zu nennen, welche sich vielfältig in Form von Hautausschlag, Pruritus und Vitiligo äußern können ¹³⁷. Der typische makulopapulöse Ausschlag kann mit topischen oder oralen Glucocorticoiden behandelt werden. Sofern ein begleitender Pruritus vorliegt, kann in Abhängigkeit des Schweregrades mit antipurinösen Medikamenten wie Antihistaminika, GABA-Agonisten, NK-1-Rezeptor-Hemmern oder Antidepressiva behandelt werden ¹³⁸. Zu den NW der ICI, welche den PD-1/PD-L1 Signalweg inhibieren, gehören auch gastrointestinale Beschwerden wie Kolitis und Diarrhoe, welche in ca. 2% der Fälle auftreten ¹³⁹. Milde Kolitiden können mit Atropin oder Diphenoxylathydrochlorid behandelt werden ¹⁴⁰. Bei Durchfällen, welche für länger als 3 Tage anhalten, sollte frühzeitig eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden. Sie können primär durch antidiarrhoische Medikamente, orale Corticosteroide sowie durch das Pausieren des auslösenden, immuntherapeutischen Medikaments behandelt werden ¹³⁸. Im Falle therapieresistenter oder schwerer Verläufe können therapeutisch intravenös Corticosteroide sowie eventuell zusätzlich TNF-alpha-Hemmer wie beispielweise Infliximab gegeben werden ¹³⁸. Endokrinopathien können in Form von Entzündungen der Hypophyse, der Schilddrüse sowie der Nebennieren auftreten. Diese Erkrankungen sind oft anhand ihres klinischen Bildes schwierig zu erkennen, da sie häufig mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und Visusveränderungen einhergehen ¹³⁵. Die häufigsten Endokrinopathien bei der Behandlung mit Nivolumab und Pembrolizumab sind Hypo- und Hyperthyreose ¹⁴¹. Während die Hypothyreose mit hormoneller Substitution mittels Levothyroxin behandelt wird, wird die Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt.

Auch hepatotoxische NW sind bei Patienten nach PD-1-I zu verzeichnen. Bei 1-2% sind diese schwerwiegend und entsprechen den Graden 3 oder 4 ^{142,138}. Die Behandlung sollte mit Corticosteroiden für mindestens 3 Wochen erfolgen ¹⁴⁰. Zusätzlich ist eine Gabe von Mycophenolat-Mofetil oder Antithymozytenglobulin möglich ¹⁴³.

Eine Entzündung des Lungenparenchyms, eine Pneumonitis, wird in unter 10% der Fälle als NW berichtet ¹³⁸. Klinisch präsentiert sie sich mit Kurzatmigkeit, Fieber, Husten und

Brustschmerz. Milde Verläufe werden lediglich mit einem Stopp der PD-1-I behandelt, höhergradige Verläufe werden hingegen mit oral oder intravenös applizierten Corticosteroiden therapiert. Auch Infiximab, Cyclophosphamid oder Mycophenolat-Mofetil können zum Einsatz kommen¹⁴⁰.

Seltene NW stellen neurologische Syndrome sowie Entzündungen im Bereich der Augen, des Pankreas oder der Nieren dar¹³⁷.

Schwere autoimmune NW mit zum Teil tödlichem Ausgang können in Form von Kolitis, Pneumonitis, Hepatitis, Endokrinopathien, Nephritis, kardialen NW inklusive Kardiomyositis und als neurologische NW auftreten¹³¹.

2.7.3. Nebenwirkungen der Kombination von Bestrahlung und Immuntherapie

Ob die Kombination beider Therapien zu einem vermehrten Auftreten behandlungsbezogener Nekrosen führt, ist in der Literatur umstritten.

Es gibt sowohl Studien, welche mehr Radionekrosen durch die Kombination systemischer Therapien und Bestrahlung zeigten^{144 145}, als auch andere Studien, welche keine statistisch signifikant erhöhten Nekroseraten bei gleichzeitiger Gabe systemischer Therapien mit strahlentherapeutischer Behandlung aufwiesen^{146 147 148}. Kim et al. stellten in ihrer systematischen Literaturanalyse fest, dass bei Patienten mit zerebral metastasiertem malignem Melanom die Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedingten Nekrose 2,4-fach erhöht war, wenn die Patienten zusätzlich zur SRS eine IT im Vergleich zu alleiniger SRS erhielten¹⁴⁹. In diesen systematischen Review wurden 14 Studien zu malignem Melanom sowie 2 Studien zu NSCLC eingeschlossen, wobei bei 6 Studien Ipilimumab und bei 2 Studien Pembrolizumab verwendet wurde. Bei den restlichen Studien wurden mindestens zwei verschiedene ICI verwendet. Es konnte auch festgestellt werden, dass behandlungsbedingte Nekrosen häufiger bei Hirnmetastasen verursacht wurden, welche von einem malignen Melanom ausgingen, als bei jenen, welche von einem NSCLC ausgingen. Dies könnte daran liegen, dass bei malignen Melanomen Ipilimumab und Nivolumab in Kombination eingesetzt werden, was toxischer ist, als eine PD-1-Inhibitor-Monotherapie, welche meist beim NSCLC eingesetzt wird. Die Autoren führen als mögliche Gründe hierfür die geringe Anzahl betrachteter Studien zur Behandlung des NSCLC sowie die Möglichkeit unterschiedlicher Strahlensensitivität zwischen NSCLC und malignem Melanom an.

In dem Review wird einschränkend erwähnt, dass durch den Referenzstandard behandlungsbedingter Nekrosen sowie die Einbeziehung nur symptomatischer Nekrosen eine „Quelle für Heterogenität“ gegeben sei, was auf unterschiedliche Definitionen von

behandlungsbedingten Nekrosen in der Literatur hindeute und die vergleichende Literaturanalyse erschwere ¹⁴⁹.

Unter den Patienten mit Radionekrose sind etwa 50 Prozent asymptomatisch, während sich symptomatische Patienten mit fokal-neurologischen Ausfällen und Symptomen ähnlich wie bei Hirnödemen präsentieren. In der Bildgebung präsentiert sich die Radionekrose als Signalanhebung an der zuvor bestrahlten Stelle sowie eventuell mit einem umliegenden Ödem. Die Behandlung erfolgt, genau wie die Behandlung bei rein strahlentherapeutisch bedingten Radionekrosen, mittels Dexamethason, Bevacizumab oder chirurgischer Resektion ³⁵.

Nivolumab wies gegenüber Ipilimumab in einer Studie mit insgesamt 326 Hirnmetastasen bei 80 Patienten bei malignem Melanom, in welcher die Kombinationstherapie aus Bestrahlung und IT betrachtet wurde, ein insgesamt etwas besseres Nebenwirkungsprofil auf. Es zeigten sich auch verhältnismäßig weniger Fälle einer Radionekrose ¹⁵⁰.

Liniker et al. stellten in ihrer Studie keine vermehrten NW einer zeitgleichen RIT mit PD-1-I im Vergleich zu einer sequentiellen Therapie fest, wobei in ihrer Beobachtung alle Patienten ein malignes Melanom aufwiesen und nur ein Teil der Patienten Hirnmetastasen aufwies ¹⁵¹.

Chen et al. und Hwang et al. kommen in ihrer Studie bzw. ihrem Review zu dem Ergebnis, dass die Kombination aus RT und Therapie mit ICI hinsichtlich der NW sicher applizierbar sei ^{100,152}.

2.8. Prognose und prognostische Faktoren

Die Lebenserwartung der Patienten mit Hirnmetastasen hat sich im Vergleich zu der Zeit, zu der die WBRT die Hauptsäule der therapeutischen Maßnahmen darstellte und das mittlere OS weniger als 6 Monate betrug, verbessert ³⁶.

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen ist abhängig von der Primärentität und liegt in Abhängigkeit von dieser zwischen 8 und 16 Monaten. Sie beträgt 16 Monate bei Patientinnen mit Brustkrebs, 10 Monate bei Patienten mit malignem Melanom, 12 Monate bei Patienten mit Nierenzellkarzinom, 8 Monate bei Patienten mit gastrointestinalem Krebs, 15 Monate bei Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge und 9 Monate bei Patienten, welche ein Lungenkarzinom, das kein Adenokarzinom ist, aufweisen ¹⁵³.

Hierbei gibt es diverse prognostische Faktoren, welche Hinweise auf die Lebenserwartung nach der Diagnose der zerebralen Metastasierung geben können:

Der Performance Status des Patienten sowie Ausmaß und Aktivität der Grunderkrankung spielen eine wichtige Rolle ²⁰.

Als weitere prognostische Faktoren sind das Patientenalter sowie die Anzahl an Hirnmetastasen zu nennen ⁴.

Die Individualität und Genauigkeit der Einschätzung der Prognose nimmt mit der zunehmend differenzierten Diagnostik in Bezug auf molekulare und genetische Faktoren zu. Als Hilfsmittel zur Abschätzung der Prognose kann der „graded prognostic score“ (GPA) verwendet werden, welcher Faktoren wie die Primärentität, das Patientenalter und den Performance Status in die prognostische Schätzung einbezieht ¹⁵³.

2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Bestrahlung oder chirurgische Resektion sind die Therapieoptionen der ersten Wahl zur Behandlung von Hirnmetastasen. IT werden zur Behandlung systemischer, onkologischer Erkrankungen eingesetzt. In Tumorboards werden bei Patienten mit zerebraler Metastasierung zum Teil Kombinationen der vorgenannten Therapien beschlossen. Derartige Entscheidungen zur Kombination der Therapien werden auch vor dem Hintergrund der schlechten Prognose von Patienten mit zerebraler Metastasierung getroffen. Angesichts der schlechten Prognose wird versucht, alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen auszuschöpfen.

Vor dem in der Einleitung beschriebenen Problemhintergrund hat die vorliegende Arbeit das folgende Ziel:

Es wird untersucht, ob die zeitgleiche Applikation von RT und PD-1-I im Hinblick auf die NW im Vergleich zur zeitlich versetzten Anwendung beider Therapien einem Patienten mit zerebraler Metastasierung zu empfehlen ist.

Hierauf soll anhand einer retrospektiven Analyse bei Betrachtung der NW sowie der deskriptiven Parameter eine Antwort gegeben werden. Dass diesbezüglich weiterer Forschungsbedarf besteht, stellten Plasswilm et al. in ihrem Review des Jahres 2019 fest. ¹⁵⁴

Hierbei lautet die Hypothese, dass die zeitgleiche Therapie in Form von Bestrahlung und IT mehr NW mit sich bringt, als wenn beide Therapien zeitlich versetzt erfolgen. Um Patienten besser über die Kombination dieser beiden Therapien informieren zu können, ist es wichtig, weitere Erkenntnisse darüber zu sammeln, wie verträglich eine zeitgleiche Applikation im Vergleich zu einer zeitlich versetzten Applikation beider Therapien ist. Hierzu soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine statistische, retrospektive Analyse deskriptiver Parameter und NW von Patienten mit Hirnmetastasen, welche an der Universitätsklinik Köln immuntherapeutisch mit PD-1-I behandelt worden sind.

3.2. Auswahl des Patientenkollektivs

Das Probandenkollektiv umfasst 55 Patientinnen und Patienten, welche Hirnmetastasen aufwiesen. Zum Einschluss in die vorliegende Studie war es notwendig, dass sie in Form einer Bestrahlungstherapie am Hirn sowie einer IT mit PD-1-Inhibition behandelt wurden. Bei den hierfür angewandten Immuntherapeutika handelte es sich entweder um Pembrolizumab oder Nivolumab. Es wurden jegliche strahlentherapeutische Behandlungskonzepte im Hinblick auf Fraktionierung und Dosierung einbezogen. Die Bestrahlungen erfolgten an folgenden Geräten: CK, Gamma-Knife oder am Linearbeschleuniger (Linac). Die Bestrahlungstherapie erfolgte bei nahezu allen Patienten an der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Universitätsklinik Köln. Die Behandlung eines Patienten, welche in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der „Uniklinik RWTH Aachen“ durchgeführt wurde, erfolgte am Gamma-Knife. Data Lock war der 31.12.2017.

3.3. Erhebung der Daten

Die Daten, welche in diese Studie eingeflossen sind, wurden anhand des Patientenverwaltungssystems „Orbis“ der Universitätsklinik Köln erhoben. Außerdem wurden Daten aus den Akten des Archivs der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie, sowie anhand der Akten des Zentralarchivs der Uniklinik Köln erhoben. Auch die medizinphysikalische Abteilung der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie, Cyberknife- und Strahlentherapie der Uniklinik Köln hat bei der Datenerhebung Informationen zu den Bestrahlungen von Patienten beigesteuert. Des Weiteren wurde für einen Patienten auf Akten der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Uniklinik RWTH Aachen zurückgegriffen.

Die Daten wurden allesamt in einer Microsoft Excel Tabelle erfasst.

3.4. Vorgehensweise

3.4.1. Gruppeneinteilung IT-RT parallel ja/nein und Einteilung der RT of interest

Die Aufteilung der Patienten erfolgte zuerst in zwei Gruppen. Die eine Gruppe umfasste Patienten, bei denen die RT zeitlich parallel zur IT verlief. Die zweite Gruppe umfasste Patienten, bei denen diese beiden Behandlungen nicht parallel verliefen.

Als parallel wurden alle Behandlungen definiert, bei denen Start oder Ende der RT maximal 30 Tage entfernt von Start bzw. Ende der 1. IT lagen.

Diese Therapie wurde dann als die Radiotherapy of interest (RTol) definiert, welche bei den Untersuchungen genauer betrachtet wurde und auf welche sich die Analysen beziehen.

Sofern mehrere RT während der IT durchgeführt wurden, wurde stets die erste RT als die RTol betrachtet. In den Fällen, in welchen keine RT parallel zur IT durchgeführt wurde, wurde diejenige RT als RTol angesehen, welche zeitlich am nächsten an der IT lag.

Analog wurde bei der Betrachtung der IT vorgegangen. Auch hier war die 1. IT mit Pembrolizumab oder Nivolumab bei den Patienten, bei welchen mehrere IT unter PD-1-Inhibition appliziert wurden, diejenige, welche genauer untersucht wurde und welche für die Einteilung in die jeweilige Gruppe ausschlaggebend war.

3.4.2. Erhebung der Parameter

Zur Analyse der Untersuchungen wurden deskriptive Parameter und NW betrachtet.

Neben allgemeinen Patientendaten wie Geschlecht und Alter bei ED wurden krankheitsspezifische Variablen erfasst. Hierzu zählen die Tumorentität des Primärtumors, der ECOG-Status bei ED, der TNM-Status bei ED und das Tumorstadium nach UICC („Union internationale contre le cancer“) bei ED. Es wurde in einer eigenen Kategorie festgehalten, ob die Patienten bei ED eine Lymphknoten- und/oder Fernmetastase hatten oder nicht. Hierbei wurden sowohl Absiedlungen der Tumorzellen in anderen Lokalisationen als der Lokalisation des Primärtumors (M-Status) als auch lymphogene Metastasierungen (N-Status) miteinbezogen.

Weitere analysierte Parameter im Hinblick auf die Bestrahlung waren folgende: Gab es im Laufe des Lebens der Patienten mehrere RT oder nur eine? Wie viele Bestrahlungen am ganzen Körper erhielten die Patienten vor bzw. nach der RT? Erfolgten mehrfach RT am Hirn? Erfolgten mehrfach RT extrakraniell? Wie viele Metastasen wurden bei der RTol bestrahlt? Hierbei erfolgte zur besseren Einordnung eine Kategorisierung der Anzahl in die drei folgenden Kategorien:

- 1 Metastase
- 2-5 Metastasen
- >5 Metastasen.

Es wurde festgehalten, ob es zum Zeitpunkt der RTol eine Cortison-Gabe und wenn ja, aus welchem Grund? Hierbei gab es drei Gruppen von Patienten: Diejenigen, welche gar nicht mit Cortison behandelt wurden, als zweites diejenigen, welche eine prophylaktische Cortison-Gabe zur Reduktion der NW der Bestrahlung erhielten und als drittes diejenigen, welche Cortison bereits vor der Bestrahlung als therapeutische Gabe für andere Leiden, wie z.B. der Behandlung der NW der IT, erhielten.

Es wurde erfasst, ob neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn der RTol bestanden? Wie groß waren das „gross tumor volume“ (GTV) und das „planning target volume“ (PTV)? Während das GTV das makroskopische, in der Bildgebung sichtbare Tumolvolumen beschreibt ¹⁵⁵, definiert das PTV das Planungszielvolumen. Dies ist das Volumen, welches tatsächlich - unter Einbezug von Sicherheitsabständen zum Ausgleich der Verschiebung bei Lagerungsungenauigkeiten sowie mit Blick auf die erwarteten mikroskopischen Tumoranteile („clinical target volume“:CTV) - bestrahlt wird¹⁵⁶. Die Kategorien wurden wie folgt eingeteilt:

- Kategorie 1: 0-1 cm³
- Kategorie 2: 1-2 cm³
- Kategorie 3: 2-10 cm³
- Kategorie 4: >10 cm³
- Kategorie 5: WBRT.

Hierbei wurde die WBRT als eigenständige Kategorie definiert, da es bei dieser eine hohe Anzahl an Hirnmetastasen gab, welche nicht sinnvoll in die einzelnen Kategorien einzuteilen gewesen sind.

Weitere festgehaltene Parameter waren die Einzel- und Gesamtdosis der Bestrahlung sowie die Anzahl an Fraktionen.

Die biologisch wirksame Dosis gemessen anhand der Biological effective dose (BED) und der Äquivalenzdosis von 2 Gy (EQD2) bei einer „alpha / beta ratio“ von 10 wurde festgehalten. Zur Vergleichbarkeit wurden die Werte der BED in die folgenden fünf Kategorien eingeteilt:

- Kategorie 1: < 35 Gy
- Kategorie 2: 35 - 47.9 Gy
- Kategorie 3: 48 - 59.9 Gy
- Kategorie 4: 60 - 71,9 Gy
- Kategorie 5: ≥72 Gy.

Bei der EQD 2 wurden die Patienten ebenfalls in 5 Kategorien eingeteilt, welche sich wie folgt zusammensetzen:

- Kategorie 1: <30 Gy
- Kategorie 2: 30 - 39.9 Gy
- Kategorie 3: 40 - 49.9 Gy
- Kategorie 4: 50 - 59.9 Gy
- Kategorie 5: \geq 60 Gy.

Es wurde festgehalten, an welchen genauen Lokalisationen im Hirn die Metastasen der Patienten bei der RTol lagen.

Des Weiteren wurde die Entwicklung der bestrahlten Hirnmetastasen der RTol betrachtet. Hierbei wurden die Befunde der MRT-Kontroll-Bilder (Lokale Tumorkontrolle 1 und Lokale Tumorkontrolle 2) bei der ersten und der zweiten Kontrolle, welche etwa 3 und etwa 6 Monate nach der RTol lagen, im Hinblick auf die Entwicklung der Metastasen untersucht. Es wurde betrachtet, ob diese größer, kleiner geworden oder gleich groß geblieben sind, oder ob die Patienten verstorben waren. Die radiologische Messung und Beurteilung der Veränderung der Metastasen erfolgte gemäß den „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST-Kriterien) Version 1.1 ¹⁵⁷.

Bei der Einteilung von Patienten mit mehreren Hirnmetastasen, welche sich bezüglich ihrer Größenentwicklung unterschiedlich verhielten, wurde die Gesamtbeurteilung anhand der Größenentwicklung der Mehrzahl der Metastasen vollzogen. So wurde es als „Größenprogredienz“ definiert, wenn die Mehrzahl der Metastasen progredient war. Gleiches gilt für die „Größenkonstanz“ und für die „Größenregredienz“ der Metastasen. Bei „Patt“-Situationen, wenn also beispielweise 2 Metastasen gleichgeblieben sind und 2 größer geworden sind, wurde die Gesamtbeurteilung des Radiologen als Maß für die Einteilung in eine Kategorie genommen.

Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und der zweiten Bildgebung wurde festgehalten. Ebenfalls wurde der Follow-up Zeitraum ab Start der RTol festgehalten. Der Follow-up Zeitraum stellt den Zeitraum dar, in welchem die Patienten im Anschluss an die RT bzw. die IT betrachtet worden sind. Er stellt die zeitliche Differenz zwischen dem Enddatum der jeweiligen Therapie und dem Datum des letzten Patientenkontakts (Last visit) oder des Todes dar.

Die RTol wurde außerdem auf der Grundlage dessen in Gruppen aufgeteilt, ob sie postoperativ oder definitiv erfolgte und ob sie normo- oder hypofraktioniert war oder ob sie als SRS am GK

oder CK erfolgte, oder als SRS am Linearbeschleuniger. Die Bestrahlungen der Patienten wurden aufgrund dessen in folgende Gruppen eingeteilt:

- definitiv normofraktioniert
- definitiv hypofraktioniert
- postoperativ normofraktioniert
- postoperativ hypofraktioniert
- SRS (am GK oder CK)
- SRS am Linearbeschleuniger.

Ein weiterer untersuchter Parameter war das zeitliche Verhältnis der RTol zur IT (RT-IT-Zeitpunkt). Hierbei wurde jeweils analysiert, ob die RTol zeitgleich zu der IT lag oder innerhalb von 30 Tagen vorher bzw. nachher oder mehr als 30 Tage vorher oder nachher. Hieraus ergaben sich entsprechend 5 Kategorien.

Die Kategorien wurden wie folgt definiert:

- Kategorie 1: „RT >1 Monat vor letzter IT-Gabe“: Die RTol lag mehr als einen Monat vor der IT.
- Kategorie 2: „RT <1 Monat vor letzter IT-Gabe“: Die RTol lag weniger als einen Monat vor der IT, war jedoch nicht zeitgleich mit dieser. Dementsprechend war am ersten Tag der IT die Bestrahlung der RTol bereits abgeschlossen.
- Kategorie 3: „RT parallel zur IT“: RTol und IT waren zeitgleich.
- Kategorie 4: „RT <1 Monat nach letzter IT-Gabe“: Die RTol lag innerhalb eines Monats nach dem Enddatum der IT, war jedoch nicht zeitgleich.
- Kategorie 5: „RT >1 Monat nach letzter IT-Gabe“: Die RTol lag mehr als einen Monat nach dem Enddatum der IT.

Falls die Behandlung mittels IT zeitgleich zu einem Tag des Zeitraums der RT verlief, wurde die Behandlung der Kategorie „RT parallel zur IT“ zugeordnet.

Zur Analyse der immuntherapeutischen Behandlung wurden die Anzahl der Zyklen bei Gabe der IT sowie die zeitliche Dauer der IT erfasst. Es wurde festgehalten, ob Pembrolizumab oder Nivolumab als Immuntherapeutikum verwendet wurden, ob es eine Vortherapie mit Ipilimumab gegeben hat, ob der PD-L 1 Status positiv oder negativ war und ob es multiple Metastasen (>1 Metastase) beim Start der IT gegeben hat. Das Ansprechen der IT, welches während des Follow-up Zeitraums ab Start der IT untersucht wurde und welches maximal bis zum Zeitpunkt des Data Locks am 31.12.2017 beobachtet wurde, wurde in die Kategorien komplette Remission, teilweise Remission, stabiler Zustand, fortschreitende Erkrankung oder gemischte Antwort eingeteilt. Auch wurde untersucht, ob es einen isolierten Progress am Hirn oder einen systemischen Progress gegeben hat. Innerhalb der Patienten, welche einen Progress ihrer

Erkrankung aufwies, wurde ausgewertet, ob dieser ausschließlich das Hirn betraf oder ausschließlich systemisch erfolgte, oder ob der Progress sowohl das Hirn betraf als auch systemisch erfolgte und somit als „Progress insgesamt“ eingestuft wurde. Hieraus ergaben sich folgende 4 Kategorien:

- Kategorie 1: isolierter Progress Hirn, systemisch Ansprechen
- Kategorie 2: insgesamt Progress
- Kategorie 3: nur systemisch Progress, Hirn kontrolliert
- Kategorie 4: kein Progress.

Der Follow-up Zeitraum im Anschluss an die IT wurde festgehalten.

Auch das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben ab Start der IT wurden ausgewertet.

Bei einigen dieser deskriptiven Parameter konnten aufgrund des retrospektiven Studienmodells nicht zu allen Patienten jegliche Daten ausfindig gemacht werden. Deshalb liegen bei einzelnen Ergebnissen nicht die Daten aller 55 Patienten vor.

Im Rahmen der Nebenwirkungsanalyse wurden die NW in die verschiedenen Grade nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“(CTCAE) v5.0 eingeteilt. Bei diesen vom „National Cancer Institute“ festgelegten Kriterien werden 5 Grade unterschieden. Hierbei entspricht Grad 1 einer leichten Ausprägung mit asymptomatischen Verläufen oder milden Symptomausprägungen, Grad 2 mittelschweren Ausprägungen, bei welchen eine minimale, lokale und nichtinvasive Intervention angezeigt ist und Grad 3 schweren Ausprägungen der NW mit „medizinisch signifikanten, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlichen“ Zuständen. Grad 4 ist definiert als lebensbedrohliche NW und Grad 5 entspricht dem Tod, welcher im Zusammenhang mit der NW steht ¹⁵⁸.

Diese Kriterien wurden im Vergleich zwischen den beiden Gruppen der parallel und der nicht parallel Behandelten betrachtet. Die NW wurden in akute oder späte NW der Therapie unterteilt. Als akute NW wurden jene definiert, welche entweder schon während der Therapie oder maximal 3 Monate nach Ende der Applikation der IT auftraten. Späte NW waren dementsprechend all jene, welche mit Beginn des vierten Monats nach Ende der IT oder später auftraten.

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Version 26 des Statistikprogramms SPSS Statistics der Firma IBM (Betriebssystem macOS).

Bei stetigen Variablen, welche normalverteilt waren, wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet, wohingegen bei stetigen Variablen, welche nicht normalverteilt waren, Median und Interquartile Range (IQR) berechnet wurden.

Bei kategoriellen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten innerhalb der jeweiligen Gruppe berechnet.

Für normalverteilte, stetige Variablen wurde mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben geprüft, ob sich die Mittelwerte der beiden Gruppen statistisch unterscheiden. Für nicht normalverteilte stetige Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um zu untersuchen, ob es Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt.

Bei kategoriellen / binären Daten (z.B. ECOG, Geschlecht) wurden die Häufigkeiten pro Gruppe anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson miteinander verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Bei der Analyse wurden zweiseitige p-Werte betrachtet.

Die NW wurden anhand von Kreuztabellen und des Chi-Quadrat-Tests miteinander verglichen.

Die Testung auf Normalverteilung erfolgte nach Shapiro-Wilk.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Analyse

Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über die Parameter der deskriptiven Analyse dar:

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
Tumorentität	malignes Melanom (%)	42 (77,8)	18 (75)	24 (80)	0,528
	NSCLC (%)	10 (18,5)	5 (20,8)	5 (16,7)	
	SCLC (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,3)	
	Nierenzell-CA (%)	1 (1,9)	1 (4,2)	0 (0)	
Alter bei Erstdiagnose	Mittelwert	57,93	56,83	58,77	0,643
	Standardabweichung	15,206	14,782	15,716	
ECOG	0 (%)	46 (85,2)	19 (82,6)	27 (87,1)	0,23
	1 (%)	6 (11,1)	4 (17,4)	2 (6,5)	
	2 (%)	2 (3,7)	0 (0)	2 (6,5)	
Geschlecht	männlich	31 (56,4)	14 (58,3)	17 (54,8)	0,796
	weiblich	24 (43,6)	10 (41,7)	14 (45,2)	
T bei ED	1 (%)	4 (8,5)	2 (9,5)	2 (7,7)	0,991
	2 (%)	14 (29,8)	6 (28,6)	8 (30,8)	
	3 (%)	15 (31,9)	7 (33,3)	8 (30,8)	
	4 (%)	14 (29,8)	6 (28,6)	8 (30,8)	
N bei ED	0 (%)	20 (41,7)	11 (50,0)	9 (34,6)	0,43
	1 (%)	7 (14,6)	3 (13,6)	4 (15,4)	
	2 (%)	6 (12,5)	1 (4,5)	5 (19,2)	
	3 (%)	15 (31,3)	7 (31,8)	8 (30,8)	
M bei ED	0 (%)	31 (57,4)	14 (60,9)	17 (54,8)	0,658
	1 (%)	23 (42,6)	9 (39,1)	14 (45,2)	
Tumor- stadium UICC bei ED	1 (%)	4 (7,3)	3 (12,5)	1 (3,2)	0,629
	2 (%)	12 (21,8)	5 (20,8)	7 (22,6)	
	3 (%)	15 (27,3)	6 (25,0)	9 (29,0)	
	4 (%)	24 (43,6)	10 (41,7)	14 (45,2)	
Lymphknoten- (N1) und/oder Fernmetastasen (M1) bei ED	nein (%)	20 (36,4)	12 (50,0)	8 (25,8)	0,064
	ja (%)	35 (63,6)	12 (50,0)	23 (74,2)	
RT-IT- Zeitpunkt	RT >1Mo vor IT (%)	15 (27,3)	15 (62,5)	0 (0)	<0,01
	RT <1Mo vor IT (%)	2 (3,6)	0 (0)	2 (6,5)	
	RT parallel zur IT (%)	24 (43,6)	0 (0)	24 (77,4)	
	RT < 1 Mo nach letzter IT (%)	5 (9,1)	0 (0)	5 (16,1)	
	RT > 1 Mo (%)	9 (16,4)	9 (37,5)	0 (0)	

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
Mehrfach RT ja/nein	nein (%)	20 (37,0)	10 (43,5)	10 (32,3)	0,399
	ja (%)	34 (63,0)	13 (56,5)	21 (67,7)	
Anzahl der Bestrahlungen vor RT of interest	Median (IQR)	0 (0-1)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0,517
	Spannweite (min.-max.)	0-6	0-6	0-4	
Anzahl der Bestrahlungen nach RT of interest	Median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,133
	Spannweite (min.-max.)	0-4	0-3	0-4	
Anzahl der Metastasen in Bezug auf RTol	1 (%)	26 (47,3)	13 (54,2)	13 (41,9)	0,649
	2-5 (%)	15 (27,3)	6 (25,0)	9 (29,0)	
	>5 (%)	14 (25,5)	5 (20,8)	9 (29,0)	
Cortison-Gabe	nein (%)	1 (2,0)	0 (0)	1 (3,6)	0,042
	Prophylaxe (%)	38 (74,5)	21 (91,3)	17 (60,7)	
	Therapeutische Gabe (%)	12 (23,5)	2 (8,7)	10 (35,7)	
neurolog. Symptome bei Behandlungsbeginn RTol	nein (%)	28 (52,8)	15 (65,2)	13 (43,3)	0,114
	ja (%)	25 (47,2)	8 (34,8)	17 (56,7)	
Lokale Tumorkontrolle 1 (nach ca. 3 Monaten)	Metastasen(n) kleiner (%)	24 (48,0)	11 (52,4)	13 (44,8)	0,941
	Metastasen(n) gleich (%)	12 (24,0)	5 (23,8)	7 (24,1)	
	Metastasen(n) größer (%)	8 (16,0)	3 (14,3)	5 (17,2)	
	Patient verstorben (%)	6 (12,0)	2 (9,5)	4 (13,8)	
Lokale Tumorkontrolle 2 (nach ca. 6 Monaten)	Metastasen(n) kleiner (%)	12 (40,0)	3 (37,5)	9 (40,9)	0,976
	Metastasen(n) gleich (%)	14 (46,7)	4 (50,0)	10 (45,5)	
	Metastasen(n) größer (%)	4 (13,3)	1 (12,5)	3 (13,6)	
Zeitraum zwischen den lokalen Tumorkontrollen 1 und 2 (in Wochen)	Mittelwert	10,02	11,3	9,55	0,468
	Standardabweichung	5,73	5,81	5,76	

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
Follow-up Zeitraum ab Start RTol (in Monaten)	Median (IQR)	8,2 (4,7-18,8)	8,4 (4,25-27,88)	10,2 (5,1-18,8)	0,741
	Spannweite (min.-max.)	0,6- 169,3	1,1-169,3	0,6-30,3	
Follow-up Zeitraum ab Start IT (in Monaten)	Median (IQR)	10,6 (5,6-20,7)	9,05 (3,08-19)	13,6 (5,8-20,7)	0,301
	Spannweite (min.-max.)	0,5-31,6	0,7-31,6	1-29	
GTV kategorisiert	0-1 cm3 (%)	12 (22,2)	7 (29,2)	5 (16,7)	0,238
	1-2 cm3 (%)	8 (14,8)	4 (16,7)	4 (13,3)	
	2-10 cm3 (%)	14 (25,9)	8 (33,3)	6 (20,0)	
	>10 cm3 (%)	7 (13,0)	1 (4,2)	6 (20,0)	
	WBRT (%)	13 (24,1)	4 (16,7)	9 (30,0)	
PTV kategorisiert	0-1 cm3 (%)	11 (20,4)	7 (29,2)	4 (13,3)	0,295
	1-2 cm3 (%)	8 (14,8)	3 (12,5)	5 (16,7)	
	2-10 cm3 (%)	14 (25,9)	8 (33,3)	6 (20,0)	
	>10 cm3 (%)	8 (14,8)	2 (8,3)	6 (20,0)	
	WBRT (%)	13 (24,1)	4 (16,7)	9 (30,0)	
Einzeldosis (in Gy)	Median (IQR)	20 (2-20)	20 (20-20)	19 (3-20)	0,004
	Spannweite	2-25	3-25	2-20	
Gesamtdosis (in Gy)	Median (IQR)	20 (20-30)	20 (20-23)	20 (20-36)	0,13
	Spannweite (min.-max.)	9-42	18-30	9-42	
Anzahl Fraktionen RTol	Median (IQR)	1 (1-10)	1 (1-1)	1 (1-12)	0,008
	Spannweite (min.-max.)	1-20	1-10	1-20	
Gruppen- einteilung RTol	definitiv normofraktioniert (%)	2 (3,7)	0 (0)	2 (6,5)	0,097
	definitiv hypofraktioniert (%)	11 (20,4)	3 (13,0)	8 (25,8)	
	postoperativ normofraktioniert (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,2)	
	postoperativ hypofraktioniert (%)	3 (5,6)	0 (0)	3 (9,7)	
	stereotaktische Radiochirurgie SRS (GK oder CK) (%)	35 (64,8)	18 (78,3)	17 (54,8)	
	SRS am Linearbeschleuniger (%)	2 (3,7)	2 (8,7)	0 (0)	
BED der RTol	Median (IQR)	60 (48-60)	60 (60-60)	58,35 (46,8-60)	0,016
	Spannweite (min.-max.)	11,7-396,9	39-396,9	11,7-60	

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
BED (in Gy) kategorisiert	< 35 (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,2)	0,125
	35 - 47.9 (%)	10 (18,5)	3 (13,0)	7 (22,6)	
	48 - 59.9 (%)	10 (18,5)	2 (8,7)	8 (25,8)	
	60 - 71,9 (%)	31 (57,4)	16 (69,6)	15 (48,4)	
	> = 72 (%)	2 (3,7)	2 (8,7)	0 (0)	
EQD2 der RTol	Median (IQR)	50 (40-50)	50 (50-50)	48,63 (39-50)	0,016
	Spannweite (min.-max.)	9,75- 330,75	32,5- 330,75	9,75- 50	
EQD2 (in Gy) kategorisiert	< 30 (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,2)	0,125
	30 - 39.9 (%)	10 (18,5)	3 (13,0)	7 (22,6)	
	40 - 49.9 (%)	10 (18,5)	2 (8,7)	8 (25,8)	
	50 - 59.9 (%)	31 (57,4)	16 (69,6)	15 (48,4)	
	>= 60 (%)	2 (3,7)	2 (8,7)	0 (0)	
Anzahl der Zyklen	Median (IQR)	4 (3-11)	3 (2,25-7)	8 (3-14)	0,033
	Spannweite (min.-max.)	1-37	1-23	1-37	
Dauer der IT (Wochen)	Median (IQR)	10 (6-33,57)	9,07 (5,25-14,71)	19,93 (8,43-35,86)	0,08
	Spannweite	0-82,86	0-70,14	0-82,86	
IT Präparat	Pembrolizumab (%)	36 (65,5)	13 (54,2)	23 (74,2)	0,121
	Nivolumab (%)	19 (34,5)	11 (45,8)	8 (25,8)	
Ipilimumab Vortherapie	nein (%)	36 (65,5)	14 (58,3)	22 (71,0)	0,328
	ja (%)	19 (34,5)	10 (41,7)	9 (29,0)	
PD-L1 Status	positiv (%)	6 (60,0)	2 (50,0)	4 (66,7)	0,598
	negativ (%)	4 (40,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	
Multiple Metastasen Start IT	nein (%)	9 (17,3)	3 (13,6)	6 (20,0)	0,549
	ja (%)	43 (82,7)	19 (86,4)	24 (80,0)	
Multiple Bestrahlungen Hirn	nein (%)	33 (60,0)	17 (70,8)	16 (51,6)	0,149
	ja (%)	22 (40,0)	7 (29,2)	15 (48,4)	
Bestrahlungen extrakraniell	nein (%)	32 (58,2)	14 (58,3)	18 (58,1)	0,984
	ja (%)	23 (41,8)	10 (41,7)	13 (41,9)	
Ansprechen IT	vollständige Remission (%)	2 (3,6)	1 (4,2)	1 (3,2)	0,35
	teilweise Remission (%)	6 (10,9)	3 (12,5)	3 (9,7)	
	Krankheitsstabilisierung (%)	6 (10,9)	2 (8,3)	4 (12,9)	
	fortschreitende Erkrankung (%)	30 (54,5)	16 (66,7)	14 (45,2)	
	gemischte Antwort (%)	11 (20,0)	2 (8,3)	9 (29,0)	

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
isolierter Progress Hirn oder systemisch	isolierter Progress Hirn, systemisch Ansprechen (%)	10 (18,2)	1 (4,2)	9 (29,0)	0,002
	insgesamt Progress (%)	30 (54,5)	16 (66,7)	14 (45,2)	
	nur systemisch Progress, Hirn kontrolliert (%)	5 (9,1)	5 (20,8)	0 (0)	
	kein Progress (%)	10 (18,2)	2 (8,3)	8 (25,8)	
Progressionsfreies Überleben ab Start IT (in Monaten)	Mittelwert	8,46	7,32	9,35	0,375
	Standardabweichung	8,34	8,87	7,93	
Gesamtüberleben ab Start IT (in Monaten)	Mittelwert	12,9	11,72	13,81	0,404
	Standardabweichung	9,11	10,04	8,39	

Tabelle 1 Übersichtstabelle deskriptiver Parameter

4.1.1. Lokalisation der bei der RT of interest bestrahlten Metastasen

Die 80 Metastasen aller Patienten, welche bei der RT of interest (RTol) bestrahlt wurden, lagen in folgenden Hirnregionen:

- 11 parietal
- 33 frontal
- 10 temporal
- 13 okzipital
- 4 zerebellär
- 4 im Hirnstamm
- 5 sonstige (in mehreren übergreifenden Gebieten: einmal periventrikulär, einmal parieto-okzipital, zweimal in der Capsula externa, einmal zentral).

Hierbei sind nur die Metastasen der 42 Patienten aufgezählt, welche nicht in Form der WBRT (n=13) bestrahlt wurden, da bei diesen jeweils eine so große Anzahl an Metastasen vorhanden war, dass diese nicht in den radiologischen Befunden einzeln mit Lokalisation erwähnt waren. Es lagen durchschnittlich 1,9 Hirnmetastasen je Patient vor.

4.1.2. Gruppeneinteilung

Insgesamt wurde bei der Studie die Behandlung von 55 Patienten betrachtet, welche in zwei Gruppen aufgeteilt wurden:

Die Gruppen der parallel Behandelten und der nicht parallel Behandelten.

Der Gruppe der parallel Behandelten gehörten 31 Patienten an, deren IT parallel zur RT verlaufen ist. Der Gruppe der nicht parallel Behandelten gehörten 24 Patienten an, bei denen die nächstgelegene RT nicht parallel zur IT lag.

4.1.3. Verteilung von Alter und Geschlecht

Die Aufteilung der Geschlechter des gesamten Patientenkollektivs setzt sich wie folgt zusammen: 24 (43,6%) der 55 Patienten waren weiblichen Geschlechts und 31 (56,4%) männlich. In der nicht parallelen Gruppe waren 14 männlich (58,3%) und 10 weiblich (41,7%). In der parallelen Gruppe waren 17 männlichen Geschlechts (54,8%) und 14 weiblichen Geschlechts (45,2%). Der p-Wert in Bezug auf die Verteilung auf die beiden Gruppen lag bei 0,796.

Der Mittelwert des Alters bei der ED lag bei 57,93 Jahren (Standardabweichung=15,206), wobei der jüngste Patient 24 Jahre bei Stellung der ED alt war, während der Älteste bereits ein Alter von 83 Jahren erreicht hatte. In der Gruppe nicht parallel Behandelter lag der Median

bei 56,83 Jahren (Standardabweichung=14,782), während er bei den parallel Behandelten bei 58,77 Jahren (Standardabweichung=15,716) lag ($p=0,643$).

4.1.4. Primärtumoren bei ED

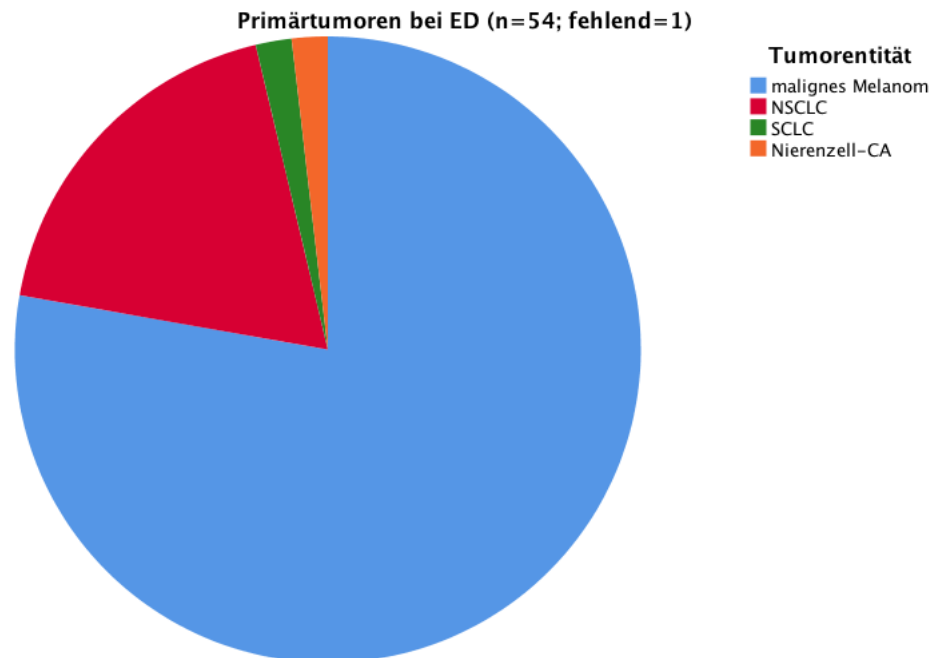


Abbildung 3 Primärtumoren bei ED

Die Analyse der Primärtumore ergab folgendes Bild:

42 von 54 Patienten wiesen ein malignes Melanom auf, welches mit 77,8% mit Abstand den größten Anteil darstellt. 10 Patienten (18,5 %) wiesen ein NSCLC auf und bildeten somit die zweitgrößte Gruppe aller Primärtumore. Jeweils ein Patient wies ein SCLC oder ein Nierenzellkarzinom auf (jeweils 1,9%).

Ähnlich stellte sich die Aufteilung in die beiden Gruppen RIT parallel versus nicht parallel dar ($p=0,528$). Hierbei hatten in der nicht parallelen Gruppe 18 (75%) von 24 ein malignes Melanom, 5 (20,8%) ein NSCLC und einer (4,2%) ein Nierenzellkarzinom.

Bei der Gruppe der parallel Behandelten wiesen 24 (80%) von 30 ein malignes Melanom auf, 5 (16,7%) ein NSCLC und ein Patient (3,3%) ein SCLC.

4.1.5. ECOG bei ED

Der Performance-Status der Patienten wurde anhand des ECOG-Index der Eastern Cooperative Oncology Group bewertet. Die Patienten wiesen einen Status zwischen 0 und 2 auf, wobei sich die Gesamtverteilung wie folgt darstellte ($p=0,23$):

46 (85,2%) von 54 Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 auf und hatten dementsprechend zum Zeitpunkt der ED keine oder kaum Beschwerden aufgrund Ihrer

Erkrankung. 6 Patienten (11,1%) wiesen einen ECOG-Status von 1 auf und 2 (3,7%) Patienten einen Status von 2.

Dies verteilte sich wie folgt auf die jeweiligen Gruppen:

19 (82,6%) von 23 in der nicht parallelen Gruppe hatten einen ECOG-Status von 0 und 4 Patienten (17,4%) einen Status von 1. Bei der parallelen Gruppe hatten 27 (87,1%) einen Status von 0, und jeweils 2 (6,5%) einen Status von 1 bzw. 2.

4.1.6. TNM-Klassifikation bei ED

Eigenschaften	Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
T	1 (%)	4 (8,5)	2 (9,5)	0,991
	2 (%)	14 (29,8)	6 (28,6)	
	3 (%)	15 (31,9)	7 (33,3)	
	4 (%)	14 (29,8)	6 (28,6)	
N	0 (%)	20 (41,7)	11 (50,0)	0,43
	1 (%)	7 (14,6)	3 (13,6)	
	2 (%)	6 (12,5)	1 (4,5)	
	3 (%)	15 (31,3)	7 (31,8)	
M	0 (%)	31 (57,4)	14 (60,9)	0,658
	1 (%)	23 (42,6)	9 (39,1)	

Tabelle 2 TNM-Klassifikation bei ED

Die Auswertung der Verteilung der TNM-Stadien zeigte, dass nur wenige Tumoren dem Stadium T1 zuzuordnen waren. Insgesamt 4 Patienten (8,5%) von 47 wiesen dieses Stadium auf. Bei jeweils 14 Patienten (29,8%) lag das Stadium bei T2 bzw. T4 und bei 15 Patienten (31,9%) und somit der größten Gruppe bei T3.

In der Gruppe der nicht parallelen Behandlungen waren dies 2 (9,5%) von 21 im Stadium T1, 6 (28,6%) im Stadium T2 und T4 sowie 7(33,3%) im Stadium T3. In der parallelen Gruppe wiesen ebenfalls 2 Patienten (7,7%) von 26 das Stadium T1 auf und jeweils 8 (30,8%) die Stadien T2, T3 und T4 ($p=0,991$).

Das N-Stadium, welches die Lymphknoten in Tumornähe betrachtet, zeigte folgendes Verteilungsmuster:

20 (41,7%) von 48 Patienten hatten keine befallenen Lymphknoten und waren somit der Gruppe N0 zuzuordnen. 7 (14,6%) wurden der Gruppe N1 zugeordnet, 6 (12,5%) der Gruppe N2 und 15 (31,3%) der Gruppe N3.

Die Verteilung auf die beiden Gruppen stellte sich wie folgt dar ($p=0,43$):

In der Gruppe der nicht parallel Behandelten hatten 11 (50,0%) von 22 keine befallenen Lymphknoten in Tumornähe. 3 (13,6%) das Stadium N1, ein einzelner Patient (4,5%) das Stadium N2 und 7 (31,8%) das Stadium N3. In der Gruppe der parallel Behandelten hingegen hatten 9 (34,6) von 26 bei der ED keinen Befall der Lymphknoten in Nähe des Tumors. 4 Patienten (15,4%) hatten das Stadium N1, 5 (19,2%) das Stadium N2 und 8 (30,8%) das Stadium N3.

Beim Auftreten von Fernmetastasen bei ED, dem M-Stadium, zeigte sich folgendes Bild:

31 Patienten (57,4%) von insgesamt 54 Patienten hatten keine Fernmetastasen und wiesen somit das Stadium M0 auf, während 23 (42,6%) das Stadium M1 aufwiesen und somit zum Zeitpunkt der ED bereits eine oder mehrere Fernmetastasen entwickelt hatten.

Von den nicht parallel behandelten Patienten hatten 14 (60,9%) von 23 keine Fernmetastase, 9 (39,1%) hingegen wiesen eine auf. Bei den parallel Behandelten stellte es sich wie folgt dar: 17 (54,8%) der in diesem Fall dieser Gruppe zugehörigen 31 Patienten hatten keine Fernmetastase bei ED, während 14 (45,2%) bereits eine aufwiesen ($p=0,658$).

4.1.7. Tumorstadium UICC bei ED

Eine Zusammenfassung des TNM-Tumorstadiums stellt die Einteilung der Stadien nach der „Union internationale contre le cancer“ (UICC) dar. Nach dieser Einteilung, welche im Allgemeinen von 0 bis 4 reicht und in der vorliegenden Studie aufgrund der Tumorerkrankungen von 1 bis 4 reichte, ergab sich die folgende Aufgliederung des Gesamtkollektivs:

4 Patienten und somit 7,3% der 55 betrachteten Patienten waren dem Stadium 1 zuzuordnen, 12 (21,8%) dem Stadium 2, 15 (27,3%) dem Stadium 3 und 24 (43,6%) dem Stadium 4.

Innerhalb der nach Parallelität aufgeteilten Gruppen sah die Verteilung folgendermaßen aus ($p=0,629$):

3 (12,5%) der 24 nicht parallel behandelten Patienten fielen in die Kategorie des Stadiums 1, 5 (20,8%) in die des Stadiums 2, 6 (25,0%) waren dem Stadium 3 zuzuordnen und 10 (41,7%) dem höchsten Stadium dieser Kategorie, nämlich dem Stadium 4.

Bei den parallel Behandelten wies einer (3,2%) der 31 das Stadium 1 auf, 7 (22,6%) das Stadium 2, 9 (29,0%) das Stadium 3 und 14 (45,2%) das Stadium 4.

4.1.8. Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen bei ED

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
Lymphknoten- (N1) und/oder Fernmetastasen (M1) bei ED	nein (%)	20 (36,4)	12 (50,0)	8 (25,8)	0,064
	ja (%)	35 (63,6)	12 (50,0)	23 (74,2)	

Tabelle 3 Lymphknoten- (N1) und oder Fernmetastasen (M1) bei ED

Insgesamt zeigte sich, dass 20 (36,4%) von 55 Patienten bei ED noch keine Tumorausbreitung über den Primarius hinaus aufwiesen, während dies bei 35 (63,6%) der Fall war. Bei den nicht parallel behandelten Patienten hatten 12 von 24 Patienten und somit 50,0% noch keine weitere Tumorausbreitung entwickelt. Bei den anderen 50,0% lagen bei ED hingegen bereits Metastasen vor.

In der Gruppe der parallel Behandelten hatten 8 (25,8%) der 31 Patienten noch keine Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen entwickelt, während dies bei 23 (74,2%) bereits der Fall war. Der p-Wert dieser Verteilung der beiden Gruppen liegt bei 0,064 und ist somit nicht signifikant.

4.1.9. RT-IT-Zeitpunkt

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)
	RT >1Mo vor IT (%)	15 (27,3)	15 (62,5)	0 (0)
	RT <1Mo vor IT (%)	2 (3,6)	0 (0)	2 (6,5)
RT-IT- Zeitpunkt	RT parallel zur IT (%)	24 (43,6)	0 (0)	24 (77,4)
	RT <1 Mo nach letzter IT (%)	5 (9,1)	0 (0)	5 (16,1)
	RT >1 Mo nach letzter IT (%)	9 (16,4)	9 (37,5)	0 (0)

Tabelle 4 RT-IT-Zeitpunkt

In der Gesamtbetrachtung fielen 15 (27,3%) von 55 in die Kategorie 1, 2 (3,6%) in die Kategorie 2, 24 (43,6%) in die Kategorie 3, 5 (9,1%) in die Kategorie 4 und 9 (16,4%) waren der Kategorie 5 zuzurechnen.

Nach Betrachtung in die aufgeteilten Gruppen parallel versus nicht parallel ergab sich die im Folgenden dargestellte Verteilung. In der nicht parallelen Gruppe fielen der Definition folgend, dass die RTol mindestens 30 Tage vor bzw. 30 Tage nach der IT liegen muss, um als nicht parallel angesehen zu werden, 15 (62,5%) in die Kategorie 1 und 9 (37,5%) in die Kategorie 5. Zusammengerechnet sind dies dementsprechend 24 Patienten der Gruppe der nicht parallel Behandelten. Analog entfielen auf die parallele Gruppe nur Patienten der Kategorien 2 bis 4. Hierbei gehörten 2 (6,5%) zur Kategorie 2, 24 (77,4%) zur Kategorie 3 und 5 (16,1%) zur Kategorie 4. Dies sind zusammengerechnet 31 Patienten, welche entsprechend der Gruppe der parallel Behandelten zuzuordnen sind.

4.1.10. Mehrfache RT

20 (37,0%) von 54 haben nur eine Bestrahlung im Laufe ihres Lebens bis zum Data Lock erhalten, während 34 (63,0%) mindestens zwei Bestrahlungen in diesem Zeitraum erhalten hatten. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,399$).

Dies teilte sich in den beiden Gruppen, parallel versus nicht parallel behandelt, wie folgt auf: Innerhalb der Gruppe der nicht parallel Behandelten erhielten 10 (43,5%) von 23 nur eine RT, während 13 (56,5%) dieser Gruppe mehr als eine RT in ihrem Leben erhalten haben. Bei der Gruppe der parallel Behandelten hatten ebenfalls 10 (32,3%) von 31 eine RT im Laufe ihres Lebens bis Data Lock, wohingegen sich 21 Patienten (67,7%) mindestens zweimal in Form einer RT behandeln ließen.

4.1.11. Anzahl der Bestrahlungen vor RT of interest

Es wurde analysiert, wie viele Bestrahlungen die Patienten vor der RTol erhalten haben.

Im Median waren dies, wenn man alle Patienten betrachtet, 0 Patienten, wobei die IQR von 0 bis 1 reichte. Die meisten Bestrahlungen, welche ein Patient vor der RTol erhalten hat, waren 6.

Aufgeschlüsselt in die beiden Gruppen parallel und nicht parallel lag kein großer Unterschied vor. Bei den nicht parallel Behandelten lag der Median bei 0,5 und der IQR zwischen 0 und 1, wobei die Spannweite von 0 bis 6 reichte. Bei der parallel behandelten Gruppe lag der Median bei 0, der IQR zwischen 0 und 1 und die Spannweite von 0 bis hin zu 4 Bestrahlungen, welche vor der RTol an einem Patienten durchgeführt worden waren. Der p-Wert lag bei 0,517.

4.1.12. Anzahl der Bestrahlungen nach RT of interest

Entsprechend der Bestrahlungen vor der RTol wurden ebenfalls die Bestrahlungen nach der RTol angesehen. Auch hier lag bei der Gesamtheit der Patienten der Median bei 0 und der IQR zwischen 0 und 1, wobei bei einem Patienten maximal vier Bestrahlungen im Anschluss an die RTol vollzogen worden sind.

Bei den nicht parallel wie auch bei den parallel Behandelten lag der Median bei 0 und der IQR zwischen 0 und 1. Allein die Anzahl der maximalen Bestrahlungen unterschied sich und lag bei den parallel Behandelten mit maximal 4 Bestrahlungen um eine höher als bei den nicht parallel Behandelten mit maximal 3 ($p=0,133$).

4.1.13. Anzahl der Metastasen in Bezug auf RT of interest

Bei 26 (47,3%) der 55 Patienten wurde eine Metastase bestrahlt, bei 15 (27,3%) wurden zwischen 2 und 5 Metastasen bestrahlt und bei 14 (25,5%) Patienten wurden mehr als 5 Metastasen bestrahlt.

Unterteilt in die beiden Gruppen schlüsselte sich dies wie folgt auf ($p=0,649$):

Bei 13 (54,2%) von 24 Patienten der nicht parallel Behandelten wurde eine Metastase bestrahlt, bei 6 (25,0%) wurden 2 bis 5 Metastasen bestrahlt und bei 5 (20,8%) Patienten wurden mehr als 5 Metastasen bestrahlt.

In der Gruppe der parallel Behandelten wurde bei 13 (41,9%) von 31 eine einzelne Metastase bestrahlt. Bei jeweils 9 Patienten (jeweils 29,0%) wurden 2 bis 5 Metastasen sowie mehr als 5 Metastasen bestrahlt.

4.1.14. Grund der Cortison-Gabe bei RT of interest

Insgesamt erhielt nur ein Patient (2,0%) von 51, bei welchen dieser Parameter ermittelt wurde, kein Cortison. 38 (74,5%) erhielten Cortison zur Prophylaxe und 12 (23,5%) wurden bereits vor der RT aufgrund anderer Erkrankungen therapeutisch mit Cortison behandelt.

Bei der Verteilung der beiden Gruppen nicht parallel und parallel radioimmuntherapeutisch behandelter Patienten zeigte sich hierbei im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ein signifikanter Unterschied ($p=0,042$).

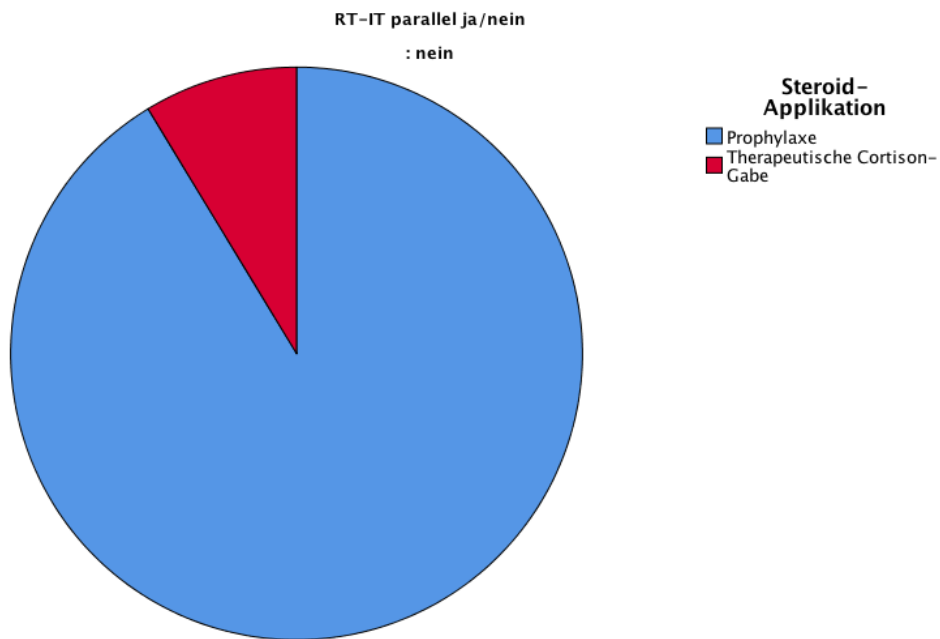


Abbildung 4 Grund der Cortison-Gabe bei RT of interest (nicht parallele Gruppe)

21 (91,3%) von 23 Patienten der nicht parallel behandelten Gruppe erhielten eine prophylaktische Cortison-Gabe, während 2 (8,7%) therapeutisch mit Cortison behandelt wurden.

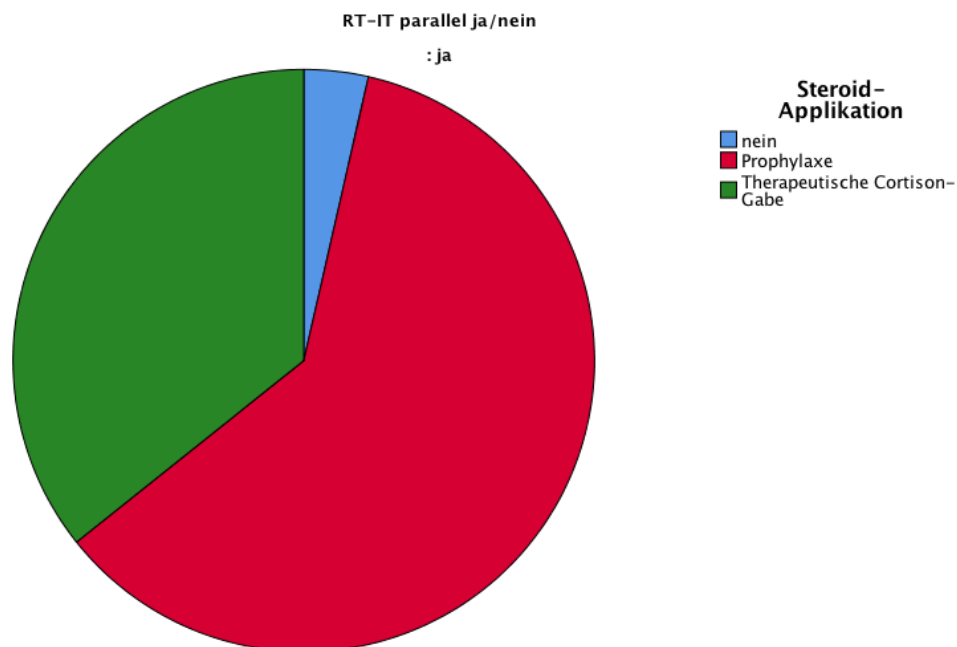


Abbildung 5 Grund der Cortison-Gabe bei RT of interest (parallele Gruppe)

Bei den parallel Behandelten erhielt einer (3,6%) keine Cortison-Gabe, 17 (60,7%) erhielten eine prophylaktische Gabe und 10 (35,7%) eine therapeutische.

4.1.15. Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn der RT of interest

Zu Beginn der RTol wurde der neurologische Status der Patienten ermittelt. Hierbei wiesen in der Gesamtverteilung 28 (52,8%) von 53 Patienten keine neurologischen Symptome auf, während bei 25 (47,2%) der neurologische Status auffällig war.

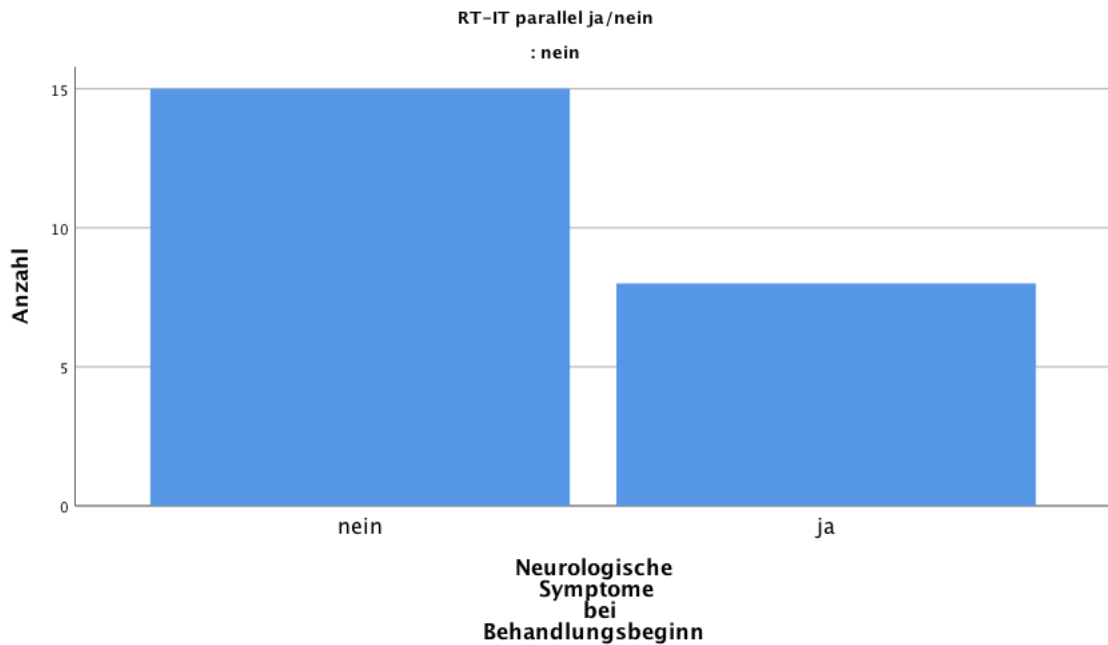


Abbildung 6 Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn RTol (nicht parallele Gruppe)

15 (65,2%) von 23 Patienten der nicht parallelen Gruppe hatten einen unauffälligen neurologischen Status während 8 (34,8%) Patienten, etwas mehr als ein Drittel dieser Gruppe, einen auffälligen Status zeigte.

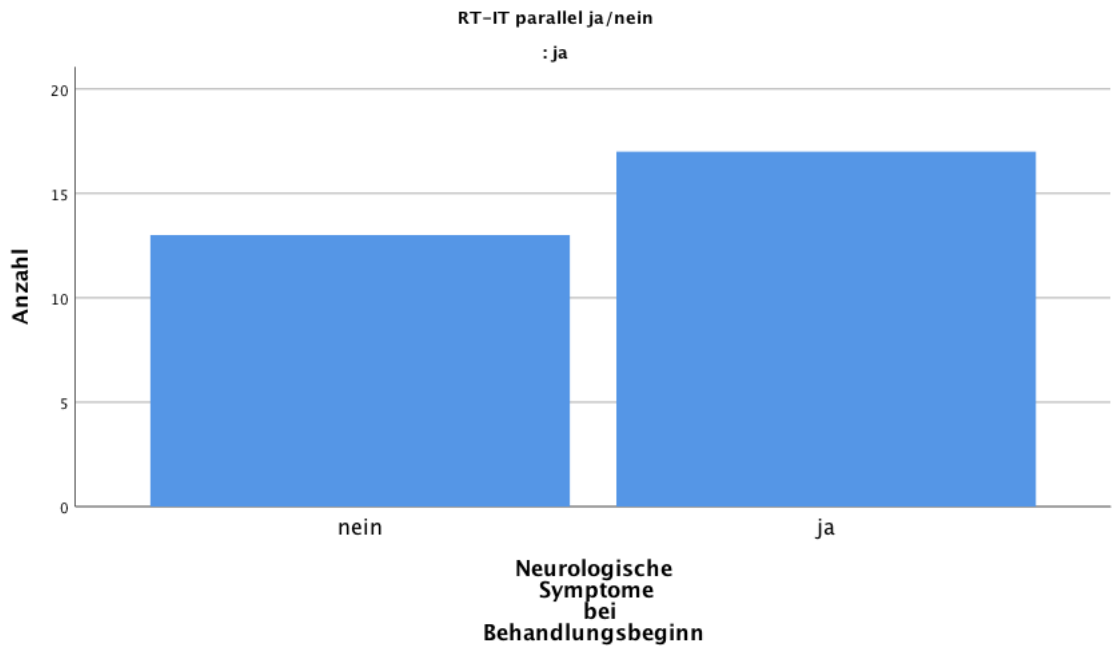


Abbildung 7 Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn RTol (parallele Gruppe)

Bei den parallel Behandelten wies der Großteil der Behandelten bereits zu Beginn der RTol neurologische Symptome auf. 13 (43,3%) von 30 hatten keine neurologischen Symptome, während dies bei 17 (56,7%) der Fall war.

Der p-Wert bezüglich dieser Verteilung lag bei 0,114.

4.1.16. Lokale Tumorkontrolle

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
Lokale Tumorkontrolle 1 (nach ca. 3 Monaten)	Metastasen(n) kleiner (%)	24 (48,0)	11 (52,4)	13 (44,8)	0,941
	Metastasen(n) gleich (%)	12 (24,0)	5 (23,8)	7 (24,1)	
	Metastasen(n) größer (%)	8 (16,0)	3 (14,3)	5 (17,2)	
	Patient verstorben (%)	6 (12,0)	2 (9,5)	4 (13,8)	
Lokale Tumorkontrolle 2 (nach ca. 6 Monaten)	Metastasen(n) kleiner (%)	12 (40,0)	3 (37,5)	9 (40,9)	0,976
	Metastasen(n) gleich (%)	14 (46,7)	4 (50,0)	10 (45,5)	
	Metastasen(n) größer (%)	4 (13,3)	1 (12,5)	3 (13,6)	

Tabelle 5 Lokale Tumorkontrolle

4.1.16.1. Lokale Tumorkontrolle 1

Insgesamt waren bei 24 (48,0%) von 50 Patienten die Metastasen im Anschluss an die Bestrahlung der RTol kleiner geworden. Bei 12 (24,0%) Patienten lag eine Größenkonstanz vor und bei 8 (16,0%) eine Größenprogredienz. 6 (12,0%) Patienten waren bereits vor dem ersten MRT-Kontrolltermin verstorben.

Innerhalb der beiden Gruppen gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,941$). Bei den nicht parallel behandelten Patienten waren bei 11 (52,4%) von 21 Patienten die Metastasen insgesamt kleiner geworden. Bei 5 (23,8%) Patienten lag insgesamt eine Größenkonstanz vor, und bei 3 (14,3%) Patienten eine Progredienz der Größe. 2 (9,5%) waren verstorben.

In der parallel behandelten Gruppe kam es bei 13 (44,8%) von 29 zu einer Größenverkleinerung, bei 7 (24,1%) war die Größe insgesamt konstant und bei 5 (17,2%) kam es zu einer Vergrößerung der Metastasen. 4 (13,8%) waren verstorben.

4.1.16.2. Lokale Tumorkontrolle 2

Eine zweite Kontroll-Bildgebung, welche ebenfalls mittels MRT durchgeführt wurde, erfolgte bei 30 Patienten. Hierbei wurde von den radiologischen Fachärzten eine vergleichende Befundung in Bezug auf die Aufnahmen der ersten MRT-Kontrollaufnahme durchgeführt.

Bei 12 (40,0%) der 30 Patienten kam es zu einer Verkleinerung der Hirnmetastasen im Vergleich zur lokalen Tumorkontrolle 1, während diese bei 14 und somit in 46,7% der Fälle gleich groß geblieben sind. Bei 4 (13,3%) Patienten wurde eine Vergrößerung der Metastasen festgestellt.

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,976$).

In der Gruppe derer, bei denen die IT nicht parallel zur RT verlief, wiesen 3 (37,5%) von 8 Patienten eine verkleinerte Aufnahme im Vergleich zur lokalen Tumorkontrolle 1 auf. Bei 4 (50,0%) Patienten waren die Metastasen gleich groß geblieben und bei einem (12,5%) Patienten wurde eine Progredienz der Metastasen festgestellt.

In der Gruppe der Patienten mit paralleler Behandlung wurde bei 9 (40,9%) von 22 Patienten eine Verkleinerung der Metastasen festgestellt. 10 (45,5%) Aufnahmen wiesen größenkonstante Metastasen auf und bei 3 (13,6%) Patienten wurde eine Vergrößerung ausfindig gemacht.

4.1.16.3. Zeitraum zwischen den lokalen Tumorkontrollen 1 und 2

Der Mittelwert des Zeitraums zwischen den lokalen Tumorkontrollen 1 und 2 lag bei 10,02 Wochen (Standardabweichung=5,73). In der Gruppe nicht parallel Behandelte lag der Mittelwert bei 11,3 Wochen (Standardabweichung=5,81), während er in der Gruppe parallel Behandelte bei 9,55 Wochen (Standardabweichung=5,76) lag ($p=0,468$).

4.1.17. Follow-up Zeitraum

4.1.17.1. Follow-up ab Start RT of interest (in Monaten)

Der Median des Zeitraums des Follow-up im Anschluss an die RTol lag bei der Gesamtheit aller Patienten bei 8,2 Monaten. Der IQR lag zwischen 4,7 und 18,8 Monaten und die gesamte Spannweite lag zwischen 0,6 und 169,3 Monaten.

In den einzelnen Gruppen stellte sich die Verteilung wie folgt dar ($p=0,741$):

Bei der Gruppe der nicht parallel behandelten Patienten lag der Median bei 8,4 Monaten, der IQR zwischen 4,25 und 27,88 Monaten und die gesamte Spannweite zwischen 1,1 und 169,3 Monaten.

Innerhalb der Gruppe der parallel behandelten Patienten lag der Median hingegen bei 10,2 Monaten. Die IQR lag zwischen 5,1 und 18,8 Monaten und die Spannweite zwischen 0,6 und 30,3 Monaten.

4.1.17.2. Follow-up ab Start IT (in Monaten)

Im Anschluss an die IT lag das Follow-up aller Patienten im Median bei 10,6 Monaten. Der IQR lag zwischen 5,6 und 20,7 Monaten und die gesamte Spannweite zwischen 0,5 und 31,6 Monaten.

Aufgeteilt in die beiden Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse ($p=0,301$):

Bei den nicht parallel behandelten Patienten lag der Median bei 9,05 Monaten und der IQR zwischen 3,08 und 19 Monaten. Die Spannweite erstreckte sich zwischen 0,7 und 31,6 Monaten.

Bei den parallel behandelten Patienten lag der Median bei 13,6 Monaten, der IQR zwischen 5,8 und 20,7 Monaten und die Spannweite zwischen 1 und 29 Monaten.

4.1.18. Gross tumor volume und planning target volume der RTol

4.1.18.1. GTV

Im Gesamtkollektiv gehörten 12 (22,2%) von 54 Patienten der Kategorie 1 an und verfügten somit über ein GTV zwischen 0 und 1 cm³. 8 (14,8%) hatten ein GTV (Kategorie 2) zwischen 1 und 2 cm³, 14 (25,9%) fielen in die Kategorie 3, deren Patienten ein GTV von 2 bis 10 cm³ hatten. Bei 7 (13,0%) Patienten lag das GTV über 10 cm³ (Kategorie 4) und 13 (24,1%) wurden in Form einer WBRT therapiert.

Die Einteilung in der nicht parallel behandelten Gruppe stellt sich wie folgt dar:

7 (29,2%) von 24 Patienten wiesen ein GTV zwischen 0 und 1 cm³ auf. 4 (16,7%) Patienten fielen in die Kategorie 2, 8 (33,3%) in die Kategorie 3 und 1 (4,2%) Patient war der Kategorie 4 zuzuordnen. 4 (16,7%) Patienten wurden in Form einer WBRT behandelt.

Bei den parallel Behandelten fielen 5 (16,7%) von 30 Patienten in die erste Kategorie. 4 (13,3%) hatten ein GTV zwischen einem und 2 cm³ und waren entsprechend der Kategorie 2 zuzuordnen. 6 (20,0%) gehörten jeweils den Kategorien 3 und 4 an. 9 (30,0%) hatten eine WBRT erhalten.

Die Aufteilung auf die beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,238$).

4.1.18.2. PTV

Bei der Einteilung in die Kategorien des PTV, bei welchen zur Vergleichbarkeit dieselben Größen wie beim GTV für die Kategorien definiert wurden, ergab sich ein sehr ähnliches Bild.

Bei allen Patienten, welche insgesamt, wie auch beim GTV, 54 waren, fielen 11 (20,4%) in die Kategorie 1. 8 (14,8%) Patienten wurden der Kategorie 2 zugeordnet, 14 (25,9%) der Kategorie 3 und 8 (14,8%) der Kategorie 4. Bei 13 (24,1%) war, wie bereits erwähnt, eine WBRT als Bestrahlungsform erfolgt, welche als separate Kategorie 5 definiert wurde.

Bei den parallel Behandelten fielen 7 (29,2%) von wiederum 24 in die Kategorie 1, 3 (12,5%) in die Kategorie 2, 8 (33,3%) in die Kategorie 3 und 2 (8,3%) in die Kategorie 4. Analog zum GTV wurden 4 und somit 16,7% der parallel behandelten Patienten in Form der WBRT behandelt.

Bei den nicht parallel behandelten Patienten fielen 4 (13,3%) von 30 in die Kategorie 1, 5 (16,7%) in die Kategorie 2 und jeweils 6 (20,0%) in die Kategorien 3 und 4. Insgesamt 9 (30,0%) Patienten dieser Gruppe erhielten eine WBRT.

Es lag kein signifikanter Unterschied in der Aufteilung auf die beiden Gruppen parallel und nicht parallel Behandelte vor ($p=0,295$).

4.1.19. Einzel- und Gesamtdosis der RTol

4.1.19.1. Einzeldosis

Der Median der Einzeldosis aller Patienten lag bei 20 Gy, während der IQR zwischen 2 Gy und 20 Gy lag. Die Spannweite der Einzeldosis reichte hierbei von 2 Gy bis 25 Gy.

Verteilt auf die beiden Gruppen stellten sich diese statistischen Parameter wie folgt dar:

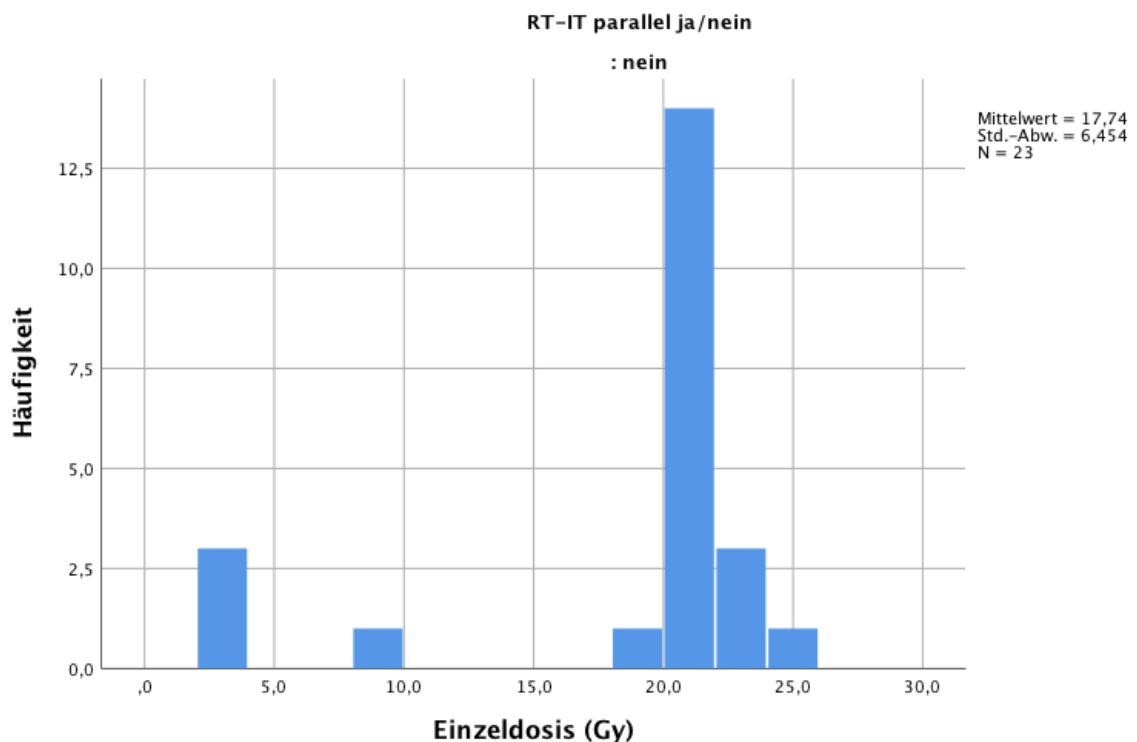


Abbildung 8 Einzeldosis (nicht parallele Gruppe)

In der Gruppe nicht parallel radioimmuntherapeutischer Behandlung lagen der Median wie auch das erste und das dritte Quartil bei 20 Gy. Die kleinste Einzeldosis betrug 3 Gy und die höchste 25 Gy.

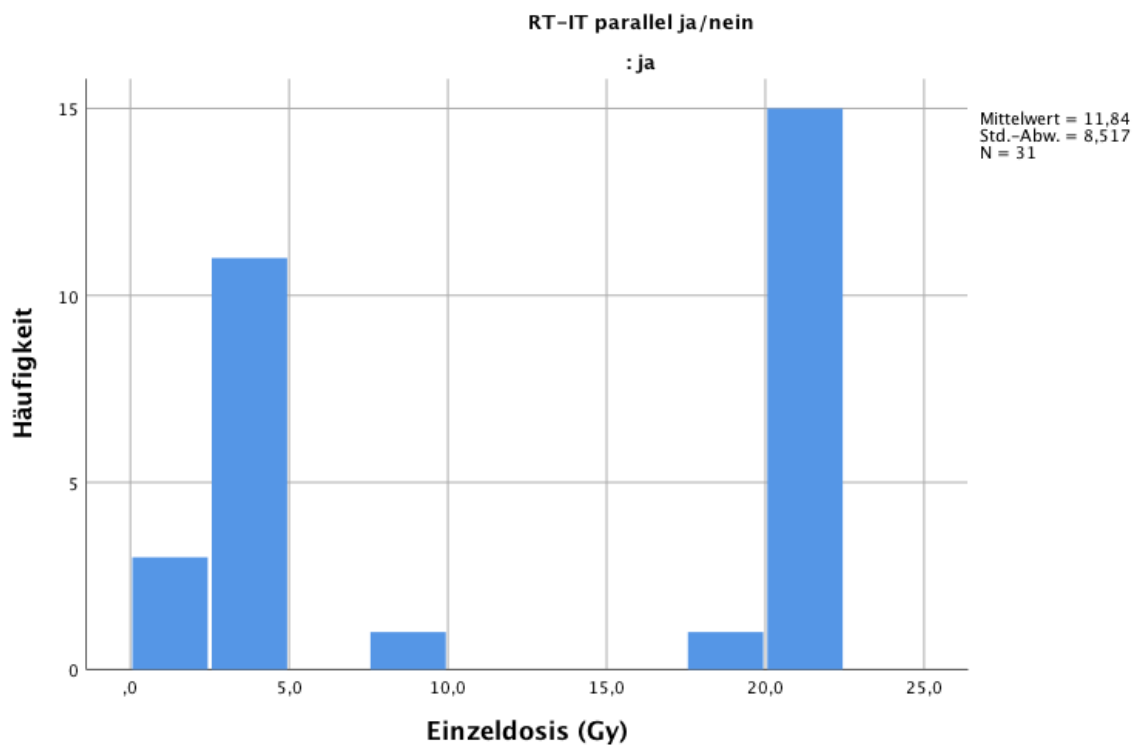


Abbildung 9 Einzeldosis (parallele Gruppe)

Bei der Gruppe der parallel Behandelten lag der Median bei 19 Gy und die IQR zwischen 2 Gy und 20 Gy.

Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen war signifikant ($p=0,04$).

4.1.19.2. Gesamtdosis

Bei der Gesamtdosis zeigte sich im Hinblick auf die Ermittlung des Medians ein ähnliches Bild. Sowohl bei der Betrachtung aller Patienten, wie auch bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen, lag der Median bei 20 Gy.

Der IQR lag bei der Gesamtheit aller Patienten zwischen 20 Gy und 30 Gy, während die Spannweite sich auf einen Abstand von 9 Gy bis zu 42 Gy erstreckte.

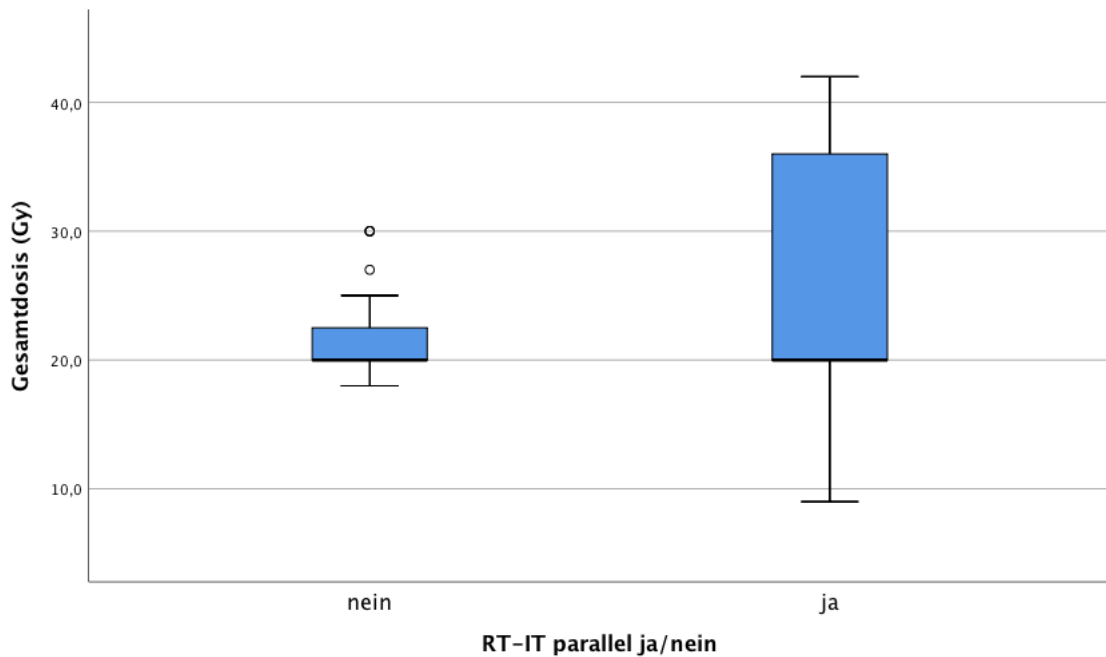


Abbildung 10 Gesamtdosis

Bei den nicht parallel Behandelten lag der IQR zwischen 20 Gy und 23 Gy und die Spannweite reichte von 18 Gy bis zu maximal 30 Gy.

Die IQR der parallel Behandelten lag zwischen 20 Gy und 36 Gy und die Spannweite zwischen 9 Gy und 42 Gy. Die Aufteilung auf die beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,13$).

4.1.20. Anzahl Fraktionen der RTol

Der Median der Fraktionen aller Patienten lag bei 1 und der IQR zwischen 1 und 10. Die Spannweite erstreckte sich von einer Fraktion bis hin zu einer Anzahl von 20 Fraktionen.

In Bezug auf die Aufteilung der beiden Gruppen ließ sich feststellen, dass der Median mit ebenfalls einer Fraktion bei beiden Gruppen gleich groß gewesen ist.

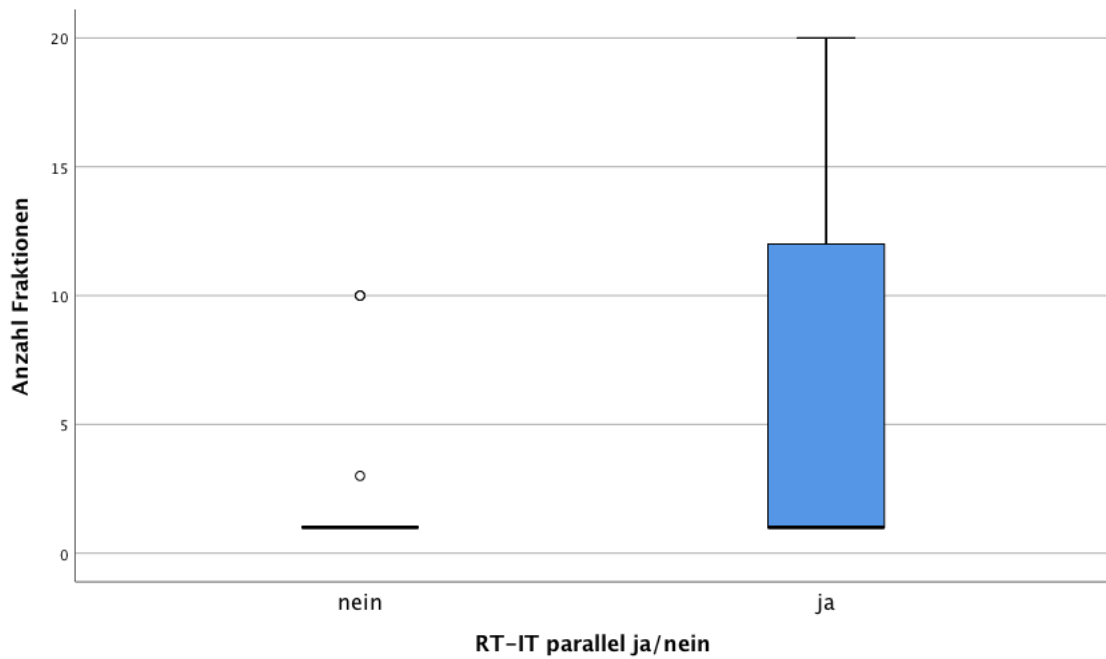


Abbildung 11 Anzahl Fraktionen

Bei der Gruppe der nicht parallel Behandelten lagen sowohl das erste als auch das dritte Quartil bei eins und die Spannweite erstreckte sich auf eine Maximalzahl von zehn Fraktionen.

In der Gruppe der parallel Behandelten zeigte sich beim IQR ein deutlicher Unterschied. Während das erste Quartil ebenfalls bei einer Fraktion lag, lag das dritte Quartil bei einer Anzahl von 12 Fraktionen. Die Spannweite reichte bis zu einer Anzahl von 20 Fraktionen.

Dementsprechend lässt sich erkennen, dass bei den parallel Behandelten die Anzahl der Fraktionen insgesamt gesehen höher lag, als bei den nicht parallel Behandelten ($p=0,008$).

4.1.21. Gruppeneinteilung RT of interest

Eigenschaften	Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
definitiv normofraktioniert (%)	2 (3,7)	0 (0)	2 (6,5)	
definitiv hypofraktioniert (%)	11 (20,4)	3 (13,0)	8 (25,8)	
postoperativ normofraktioniert (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,2)	
postoperativ hypofraktioniert (%)	3 (5,6)	0 (0)	3 (9,7)	0,097
stereotaktische Radiochirurgie SRS (GK oder CK) (%)	35 (64,8)	18 (78,3)	17 (54,8)	
SRS am Linearbeschleuniger (%)	2 (3,7)	2 (8,7)	0 (0)	

Tabelle 6 Gruppeneinteilung RT of interest

Bei den 54 Patienten, welche in diese Kategorien eingeteilt wurden, zeigte sich, dass mit 35, was einem Anteil von 64,8% entspricht, ein Großteil aller Bestrahlungen der Kategorie der SRS am GK oder CK zuzuordnen war.

Die zweitgrößte Gruppe stellten mit 11 Patienten und 20,4 % diejenigen Patienten dar, welche eine definitive Strahlenbehandlung hypofraktioniert erhalten hatten.

Innerhalb der weiteren Kategorien hatten 2 (3,7%) Patienten eine definitive, normofraktionierte Behandlung erhalten. 1 (1,9%) Patient wurde postoperativ, normofraktioniert behandelt, 3 (5,6%) fielen in die Kategorie der postoperativ, hypofraktioniert Behandelten und 2 (3,7%) erhielten eine SRS am Linearbeschleuniger.

Unterteilt in die beiden Gruppen der nicht parallel und parallel Behandelten, zeigte sich bei den nicht parallel Behandelten, dass die Patienten dieser Gruppe nur in 3 der 6 genannten Kategorien einzuordnen waren ($p=0,097$). 3 und somit 13% der 23 Personen dieser Gruppe wurden definitiv, hypofraktioniert bestrahlt. 18 und somit 78,3% entfielen auf die in Form der SRS am GK oder CK Behandelten und 2 (8,7%) erhielten eine SRS am Linearbeschleuniger.

Bei den parallel Behandelten waren bei den 31 Patienten alle Kategorien, außer die der SRS am Linearbeschleuniger, vorhanden. Bei zweien (6,5%) fand eine definitive, normofraktionierte, strahlentherapeutische Behandlung statt. 8 weitere Patienten (25,8%) wurden definitiv, jedoch hypofraktioniert behandelt. Von insgesamt 4 postoperativ Behandelten fiel einer (3,2%) in die Kategorie der normofraktioniert Bestrahlten und 3 und somit 9,7% in die

der hypofraktioniert bestrahlten Patienten. Etwas mehr als die Hälfte, nämlich 54,8% dieser Gruppe, erhielten eine SRS am GK oder CK.

4.1.22. BED und EQD2 der RTol

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
BED der RTol (Gy)	Median (IQR)	60 (48-60)	60 (60-60)	58,35 (46,8-60)	0,016
	Spannweite (min.-max.)	11,7-396,9	39-396,9	11,7-60	
BED (in Gy) kategorisiert	< 35 (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,2)	0,125
	35 - 47.9 (%)	10 (18,5)	3 (13,0)	7 (22,6)	
	48 - 59.9 (%)	10 (18,5)	2 (8,7)	8 (25,8)	
	60 - 71,9 (%)	31 (57,4)	16 (69,6)	15 (48,4)	
	> = 72 (%)	2 (3,7)	2 (8,7)	0 (0)	
EQD2 der RTol	Median (IQR)	50 (40-50)	50 (50-50)	48,63 (39-50)	0,016
	Spannweite (min.-max.)	9,75- 330,75	32,5- 330,75	9,75- 50	
EQD2 (in Gy) kategorisiert	< 30 (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (3,2)	0,125
	30 - 39.9 (%)	10 (18,5)	3 (13,0)	7 (22,6)	
	40 - 49.9 (%)	10 (18,5)	2 (8,7)	8 (25,8)	
	50 - 59.9 (%)	31 (57,4)	16 (69,6)	15 (48,4)	
	>= 60 (%)	2 (3,7)	2 (8,7)	0 (0)	

Tabelle 7 BED und EQD 2

4.1.22.1. BED

Der Median der BED der RTol aller Patienten lag bei 60 Gy, während der IQR zwischen 48 Gy und 60 Gy lag. Die Spannweite der Einzeldosis reichte hierbei von 11,7 Gy bis 396,9 Gy.

Verteilt auf die beiden Gruppen zeigte sich folgendes Bild:

In der Gruppe der nicht parallel radioimmuntherapeutisch Behandelten lagen der Median wie auch das erste und das dritte Quartil bei 60 Gy. Die kleinste BED betrug 39 Gy und die höchste 396,9 Gy.

Bei der Gruppe der parallel Behandelten lag der Median bei 58,35 Gy und die IQR zwischen 46,8 Gy und 60 Gy.

Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen war signifikant ($p=0,016$).

Aufgeteilt in die Kategorien zeigten sich folgende Ergebnisse:

Von insgesamt 54 Patienten gehörte nur einer (1,9%) der Kategorie 1 an. Jeweils 10 Patienten (18,5%) fielen in die Kategorien 2 und 3. Mit 31 (57,4%) Patienten fiel der Großteil in die Kategorie derer, deren biologisch wirksame Dosis zwischen 60 und 71,9 Gy lag. Bei 2 (3,7%) Behandelten lag die BED über 72 Gy.

Bei der Aufteilung auf beide Gruppen lag der p-Wert über dem Signifikanzniveau ($p=0,125$). In der Gruppe der parallel Behandelten war keiner der Kategorie 1 zuzuordnen. 13,0% bzw. 3 Patienten der dieser Gruppe zugehörigen 23 Patienten waren einer BED zwischen 35 und 47,9 Gy ausgesetzt. Mit einer BED zwischen 48 und 59,9 Gy wurden 2 Patienten (8,7%) bestrahlt. Der überwiegende Teil, nämlich 16 (69,6%) Patienten, wurden mit einer BED zwischen 60 und 71,9 Gy behandelt. 2 Patienten (8,7%) wurden mit einer biologisch wirksamen Dosis von mindestens 72 Gy oder größer behandelt.

Bei den nicht parallel Behandelten erhielt einer (3,2%) von 31 eine Bestrahlung mit weniger als 35 Gy. In die Kategorie derer, deren Bestrahlung bei einer biologisch wirksamen Dosis zwischen 35 und 47,9 Gy lag, fielen 7 Patienten und somit 22,6%. 8 Patienten (25,8%) waren der Kategorie 3 zuzuordnen und 15 (48,8%) der Kategorie 4. Kein einziger hat eine BED von mindestens 72 Gy oder größer erhalten.

4.1.22.2. EQD2

Der Median der EQD2 der RTol aller Patienten lag bei 50 Gy, wobei der IQR zwischen 40 Gy und 50 Gy lag. Die Spannweite der Einzeldosis reichte hierbei von 9,75 Gy bis 330,75 Gy.

Verteilt auf die beiden Gruppen zeigte sich folgendes Bild:

In der Gruppe der nicht parallel radioimmuntherapeutisch Behandelten lagen der Median wie auch das erste und das dritte Quartil bei 50 Gy. Die kleinste EQD2 betrug 32,5 Gy und die höchste 330,75 Gy.

Bei der Gruppe der parallel Behandelten lag der Median bei 48,63 Gy und die IQR zwischen 39 Gy und 50 Gy.

Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p=0,016$).

Die Aufteilung in die Kategorien präsentierte sich wie folgt:

Von den insgesamt 54 Patienten entsprach die Behandlung eines Patienten (1,9%) der Kategorie 1, jeweils 10 Patienten (18,5%) fielen in die Kategorien 2 und 3. Der Großteil, 31 Patienten und somit 57,4%, wurde mit einer strahlentherapeutischen Behandlung der Äquivalenzdosis 50 bis 59,9 Gy behandelt. 2 (3,7%) Patienten erhielten eine Bestrahlung mit einer EQD2 von mindestens 60 Gy oder mehr.

Dies verteilte sich wie folgt auf die beiden Gruppen ($p=0,125$):

Bei den nicht parallel Behandelten entfiel keiner auf die erste Kategorie, 3 und somit 13% von 23 auf die zweite Kategorie, 16 (69,9%) auf die Kategorie 4 und 2 (8,7%) auf die Kategorie 5.

Bei den parallel Behandelten war ein Patient (3,2% von 31 Patienten) der Kategorie 1 zuzuordnen. Bei 7 Patienten (22,6%) lag eine EQD2 zwischen 30 und 39,9 Gy vor. 8 (25,8%) Patienten entfielen auf die Kategorie 3 und 15 und somit knapp die Hälfte (48,4%) auf die Kategorie 4, was einer EQD2 zwischen 50 und 59,9 Gy entsprach. Der Kategorie 5 war kein Patient zuzuordnen.

4.1.23. Immuntherapie

4.1.23.1. Anzahl der Zyklen der IT

Die Anzahl der Zyklen im Median des Gesamtkollektivs lag bei 4 Zyklen. Hierbei erstreckte sich die IQR auf eine Anzahl von 3 bis zu 11 Zyklen. Die geringste Anzahl an Zyklen war ein einzelner Zyklus und die höchste Anzahl 37.

Aufgeteilt auf die beiden Gruppen stellte sich dies wie folgt dar:

Die Patienten der Gruppe der nicht parallel Behandelten erhielten im Median 3 Zyklen und wiesen einen IQR von 2,25 bis 7 auf. Die Spannweite reichte von einem Zyklus bis hin zu 23 Zyklen.

Bei den parallel Behandelten lag der Median bei 8 und der IQR zwischen 3 und 14. Die geringste Anzahl an Zyklen lag bei eins und die höchste bei 37.

Der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p=0,033$).

4.1.23.2. Dauer der IT

Die IT dauerte bei der Gesamtheit aller Patienten im Median 10 Wochen, wobei der IQR hierbei zwischen 6 und 33,57 Wochen lag. Die Spannweite erstreckte sich von 0 Wochen, bei den Patienten, bei welchen nach der ersten Gabe die Therapie abgebrochen wurde, bis hin zu 82,86 Wochen.

Unterteilt in die beiden Gruppen stellte sich dies wie folgt dar:

Bei den nicht parallel Behandelten verlief die IT im Median über 9,07 Wochen. Das erste Quartil lag bei 5,25 Wochen während das dritte bei 14,71 Wochen lag. Die Spannweite erstreckte sich von 0 Wochen bis hin zu 70,14 Wochen.

In der Gruppe der parallel Behandelten lag der Median der immuntherapeutischen Behandlung bei 19,93 Wochen und der IQR zwischen 8,43 und 35,86 Wochen.

Die Spannweite lag zwischen 0 und 82,86 Wochen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p=0,08$).

4.1.23.3. IT-Präparat

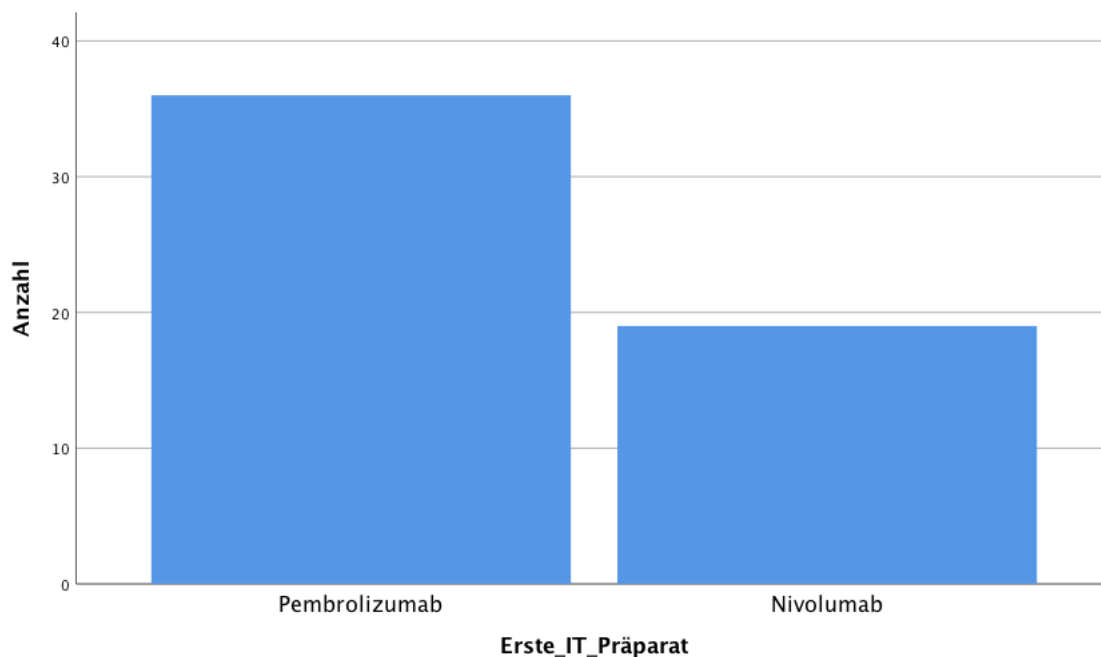


Abbildung 12 IT Präparat (Gesamt)

Im Rahmen der IT wurden die PD-1-I Nivolumab und Pembrolizumab verwendet.

Mehrheitlich erhielten die Patienten das Präparat Pembrolizumab. Mit 36 von 55 Patienten und somit 65,5% wurden im Vergleich zu 19 Patienten (34,5%), welche Nivolumab erhielten, etwa zwei Drittel mit Pembrolizumab behandelt.

Innerhalb der beiden Gruppen stellt sich dies wie folgt dar:

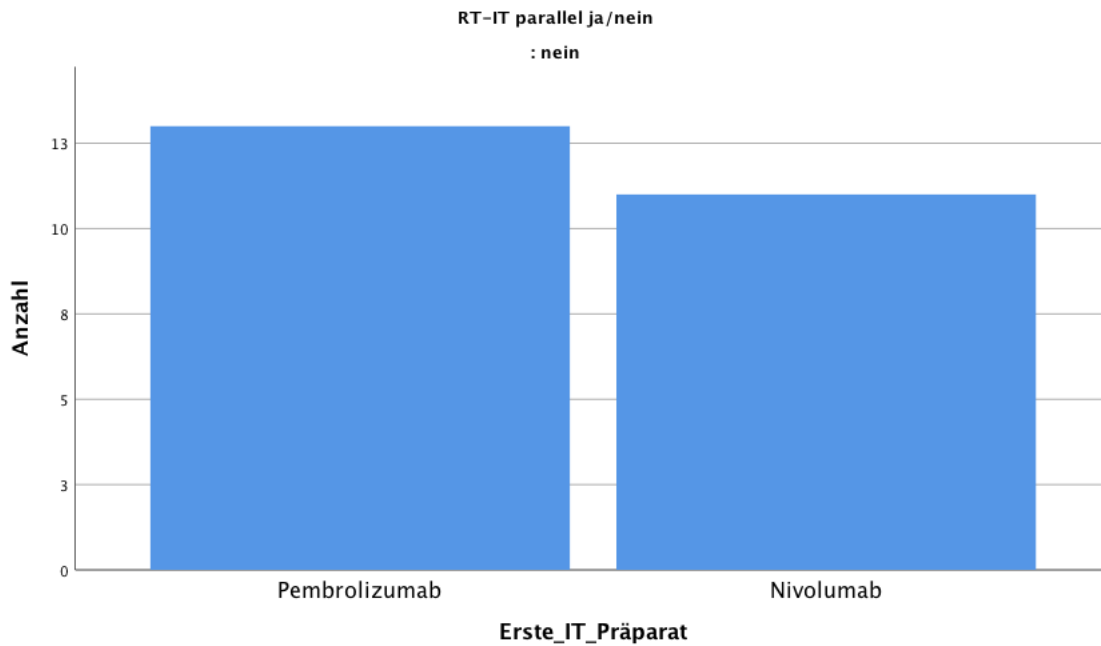


Abbildung 13 IT-Präparat (nicht parallele Gruppe)

Bei den nicht parallel Behandelten erhielten 13 und somit 54,2 % von 24 Patienten dieser Gruppe eine Therapie mit Pembrolizumab, während 11 und dementsprechend 45,8% mit Nivolumab therapiert wurden.

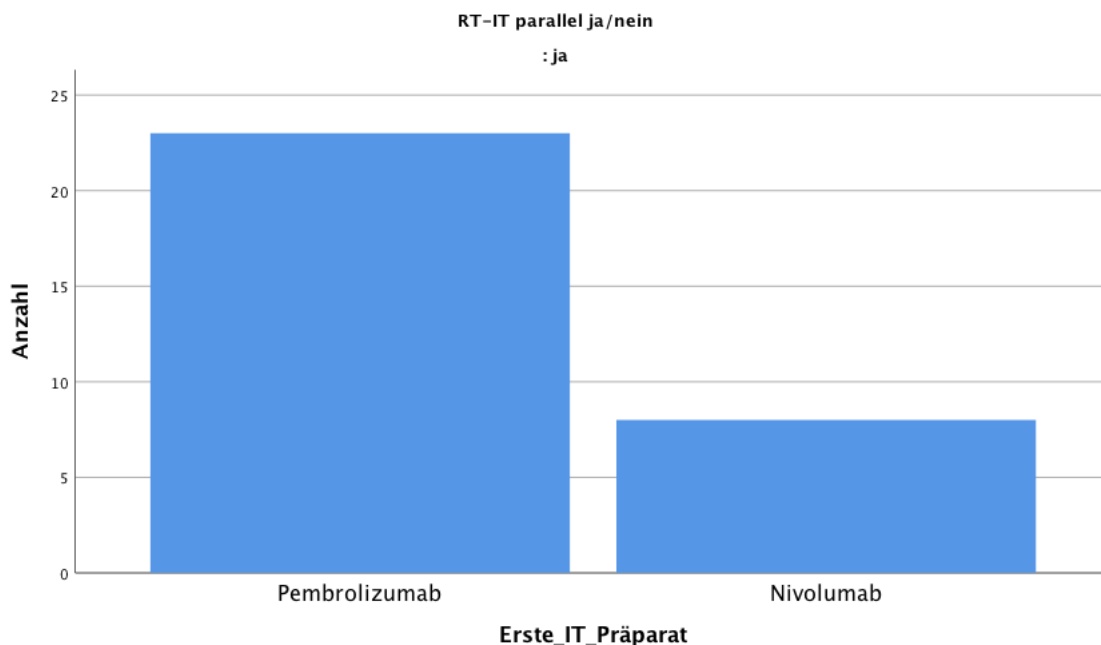


Abbildung 14 IT-Präparat (parallele Gruppe)

Bei den parallel Behandelten hingegen wurden etwa drei Viertel, nämlich 23 und somit 74,2% mit Pembrolizumab behandelt und nur 8 (25,8%) mit Nivolumab.

Der p-Wert in Bezug auf die Verteilung auf die beiden Vergleichsgruppen lag bei 0,121.

4.1.23.4. Ipilimumab-Vortherapie

Von den insgesamt 55 Patienten wurden 19 und somit 34,5% mit Ipilimumab vortherapiert, während 36 (65,5%) keine Vortherapie erhalten hatten.

Innerhalb der Gruppe der nicht parallel Behandelten hatten 14 (58,3%) der Patienten keine Ipilimumab-Vortherapie erhalten, wohingegen 10 und somit 41,7% der 24 Patienten mit Ipilimumab vortherapiert wurden.

In der Gruppe der parallel Behandelten hatten 22 (71,0%) von 31 Patienten eine Vortherapie erhalten und 9 (29,0%) nicht ($p=0,328$).

4.1.23.5. PD-L1-Status

Der PD-L1-Status konnte bei 10 Personen ermittelt werden. Bei 6 Personen und dementsprechend 60,0% war er positiv, während er bei 4 Personen (40,0%) negativ war.

Bei den nicht parallel Behandelten hatten 2 (50,0%) von 4 einen positiven und 2 einen negativen Status. In der Gruppe der parallel Behandelten lag die Aufteilung bei 4 (66,7%) von 6 Patienten, welche einen positiven Status aufwiesen und 2 (33,3%), bei denen der erfasste Status negativ war ($p=0,598$).

4.1.23.6. Multiple Metastasen bei Start IT

Von insgesamt 52 Patienten wiesen 9 (17,3%) keine multiplen Metastasen auf, wohingegen mit 43 Patienten und somit 82,7% der deutlich größere Teil bereits mehrere Absiedlungen der Krebszellen entwickelt hatte.

Bei den nicht parallel Behandelten hatten 3 von 22 und somit 13,6 % der Patienten keine multiplen Metastasen, während bei 19 (86,4%) bereits mehrere vorlagen.

6 (20,0%) von 30 Patienten wiesen in der Gruppe der parallel Behandelten keine multiplen Metastasen auf, 24 und somit 80,0% hingegen schon ($p=0,549$).

4.1.23.7. Multiple Bestrahlungen am Hirn

Von den insgesamt 55 Patienten hatten 22 (40,0%) im Laufe ihres Lebens mehrere Bestrahlungen am Hirn erhalten, wohingegen 33 (60,0%) und somit der Großteil nur eine RT am Hirn erhalten hatte.

In den Gruppen zeigte sich folgendes Bild:

17 (70,8%) der 24 Patienten in der Gruppe der nicht parallel Behandelten hatten im Laufe ihres Lebens nur eine Bestrahlung am Hirn erhalten, wohingegen 7 (29,2%) mehrere erhalten hatten.

Von den parallel Behandelten erhielten 16 (51,6%) von 31 nur eine einzelne Bestrahlungstherapie des Hirns, 15 (48,4%) Patienten wurden mit mehreren Bestrahlungstherapien behandelt.

Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,149$).

4.1.23.8. Bestrahlungen extrakraniell

In der Gesamtverteilung hatten 32 (58,2%) der 55 Patienten keine Bestrahlungen außerhalb der Hirnregion erhalten. 23 (41,8%) sind hingegen nicht nur am Hirn, sondern auch mindestens einmal extrakraniell bestrahlt wurden.

Bei der Aufteilung in die beiden Gruppen zeigte sich das folgende Bild ($p=0,984$):

Bei den nicht parallel Behandelten hatten 14 (58,3%) von 24 keine extrakranielle Bestrahlung erhalten, wohingegen 10 (41,7%) auch extrakraniell bestrahlt wurden sind.

In der Gruppe der parallel Behandelten zeigte sich bezüglich dieses Parameters ein nahezu identisches Bild. 18 und somit 58,1% der Patienten hatten keine extrakranielle Bestrahlung erhalten, 13 (41,9%) hingegen wurden sowohl kraniell als auch extrakraniell bestrahlt.

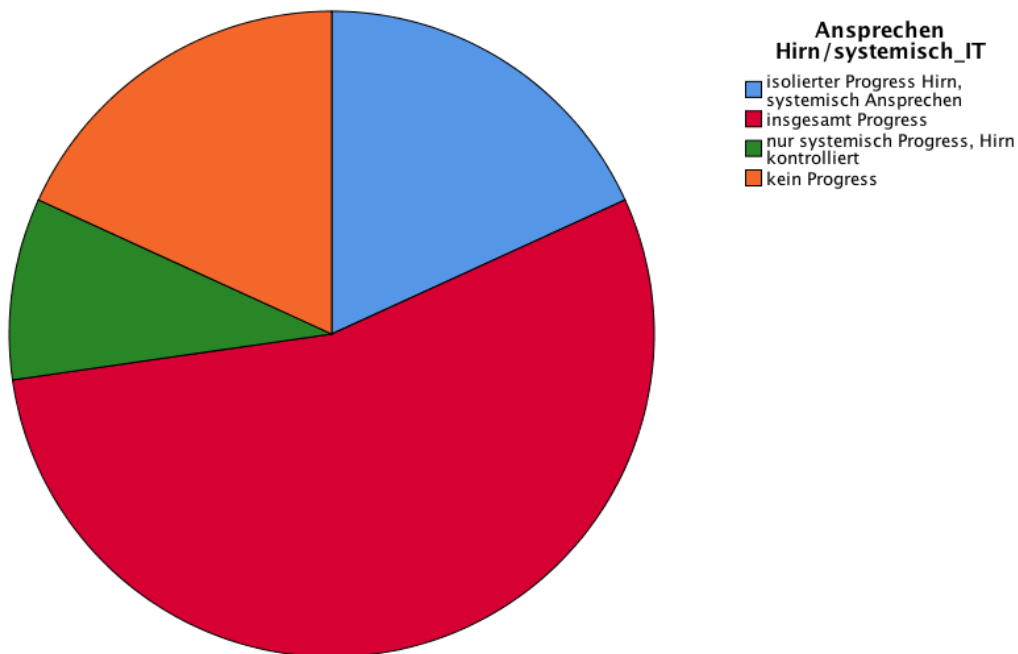
4.1.23.9. Ansprechen IT

Das Ansprechen wurde im Rahmen der Follow-up Zeiträume, welche weiter oben (unter „Follow-up ab Start IT“) beschrieben sind, festgehalten. Die Patienten wurden hierbei maximal bis zum Data Lock am 31.12.2017 beobachtet. Bei 2 (3,6%) Patienten kam es zu einer vollständigen Remission. Bei jeweils 6 (10,9%) Patienten ließ sich eine teilweise Remission bzw. eine Krankheitsstabilisierung feststellen. Der Großteil, nämlich 30 (54,5%) Patienten, wies eine fortschreitende Krankheit auf. Bei 11 (20,0%) Patienten kam es zu einer gemischten Antwort auf die Therapie.

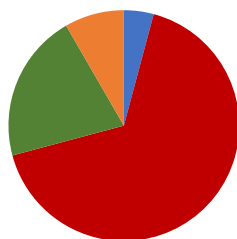
In der Gruppe der nicht parallel Behandelten wies 1 (4,2%) Patient von 24 eine vollständige Remission auf. Bei 3 (12,5%) wurde eine partielle Remission festgestellt und bei 2 (8,3%) Patienten ein stabiler Krankheitszustand. Bei 16 (66,7%) Patienten wurde ein Fortschritt der Krankheit festgestellt und bei 2 (8,3%) eine gemischte Antwort auf die IT.

Bei der Gruppe der parallel Behandelten ließ sich bei einem Patienten (3,2%) von 31 eine vollständige Remission feststellen. Bei 3 Patienten (9,7%) lag eine partielle Remission vor und bei 4 (12,9%) ein stabiler Krankheitszustand. Bei 14 (45,2%) Patienten konnte man das Fortschreiten der Erkrankung feststellen. Bei 9 (29,0%) Patienten lag eine gemischte Antwort vor (p=0,35).

4.1.23.10. Isolierter Progress am Hirn oder systemisch?



RT-IT parallel ja/nein:
nein



RT-IT parallel ja/nein:
ja

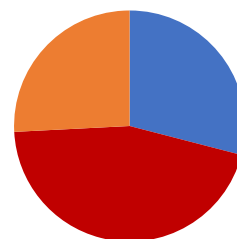


Abbildung 15 (oben): Ansprechen Hirn / systemisch IT (Gesamt)

Abbildung 16 (unten links): Ansprechen Hirn / systemisch IT (nicht parallele Gruppe)

Abbildung 17 (unten rechts): Ansprechen Hirn / systemisch IT (parallele Gruppe)

Eigenschaften		Alle Patienten (n=55)	nicht parallel (n=24)	parallel (n=31)	p-Wert
	isolierter Progress Hirn, systemisch Ansprechen (%)	10 (18,2)	1 (4,2)	9 (29,0)	
Isolierter Progress Hirn oder systemisch	insgesamt Progress (%)	30 (54,5)	16 (66,7)	14 (45,2)	0,002
	nur systemisch Progress, Hirn kontrolliert (%)	5 (9,1)	5 (20,8)	0 (0)	
	kein Progress (%)	10 (18,2)	2 (8,3)	8 (25,8)	

Tabelle 8 Isolierter Progress Hirn oder systemisch

In der Gesamtverteilung aller 55 Patienten wiesen 10 (18,2%) einen isolierten Progress am Hirn auf, während ein systemisches Ansprechen auf die Therapie vorlag. Bei 30 (54,5%) kam es insgesamt zu einem Progress und bei 5 (9,1%) Patienten war der Progress nur systemisch. 10 (18,2%) Patienten wiesen keinen Progress auf.

In den Gruppen der nicht parallel und parallel Behandelten ergab sich das folgende Bild, welches aufgrund des p-Wertes von 0,002 als signifikant anzusehen ist.

In der Gruppe der nicht parallel Behandelten fiel 1 (4,2%) Patient in die Kategorie 1 und wies somit nur einen isolierten Progress am Hirn auf. 3 (12,5%) Patienten fielen in die Kategorie 2 und 2 (8,3%) Patienten in die Kategorie 3. Zwei Drittel und zwar 16 (66,7%) Patienten wiesen nur einen systemischen Progress bei kontrolliertem Status des Hirns auf und bei 2 (8,3%) Patienten war kein Progress (Kategorie 4) festzustellen.

Bei den parallel behandelten Patienten wiederum wurde bei 9 (29,0%) von 31 Patienten ein isolierter Progress des Hirns bei systemischem Ansprechen ermittelt. 14 (45,2%) Patienten wiesen insgesamt einen Progress auf. Kein Patient fiel in die Kategorie 3 (nur systemischer Progress, Hirn kontrolliert). 8 Patienten und somit 25,8% der Patienten dieser Gruppe wiesen keinen Progress auf.

4.1.23.11. Progressionfreies Überleben ab Start IT

Der Mittelwert des progressionsfreien Überlebens lag bei 8,46 Monaten (Standardabweichung=8,34).

Aufgeteilt in die beiden Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse (p=0,375):

Bei den nicht parallel behandelten Patienten lag der Mittelwert bei 7,32 Monaten (Standardabweichung=8,87). Bei den parallel behandelten Patienten betrug der Mittelwert 9,35 Monate (Standardabweichung=7,93).

4.1.23.12. Gesamtüberleben ab Start IT

Der Mittelwert des Gesamtüberlebens lag bei 12,9 Monaten (Standardabweichung=9,11).

Aufgeteilt in die beiden Gruppen zeigten sich folgende Ergebnisse ($p=0,404$):

Bei den nicht parallel behandelten Patienten lag der Mittelwert bei 11,72 Monaten (Standardabweichung=10,04), während er bei den parallel behandelten Patienten bei 13,81 Monaten (Standardabweichung=8,39) lag.

4.2. Nebenwirkungsanalyse

4.2.1. Nebenwirkungen

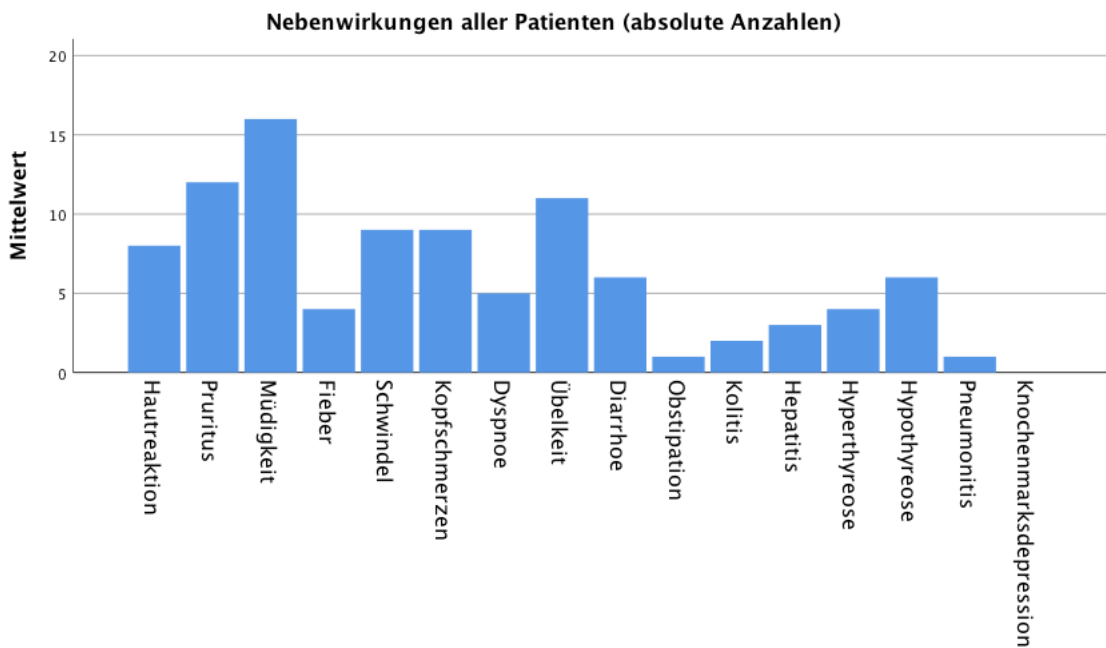


Abbildung 18 Nebenwirkungen (Gesamt)

Insgesamt traten 97 Nebenwirkungen bei 55 Patienten auf.

Diese teilten sich wie folgt auf die beiden Vergleichsgruppen auf:

28 NW in der Gruppe der nicht parallel Behandelten, welcher 24 Patienten zugeordnet waren, standen 69 NW in der Gruppe der parallel Behandelten gegenüber, wobei dieser Gruppe 31 Patienten zugeordnet werden konnten. Dies entspricht 1,17 NW pro Patient in der Gruppe der nicht parallel Behandelten und 2,23 NW pro Patient in der Gruppe der parallel Behandelten. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,022$).

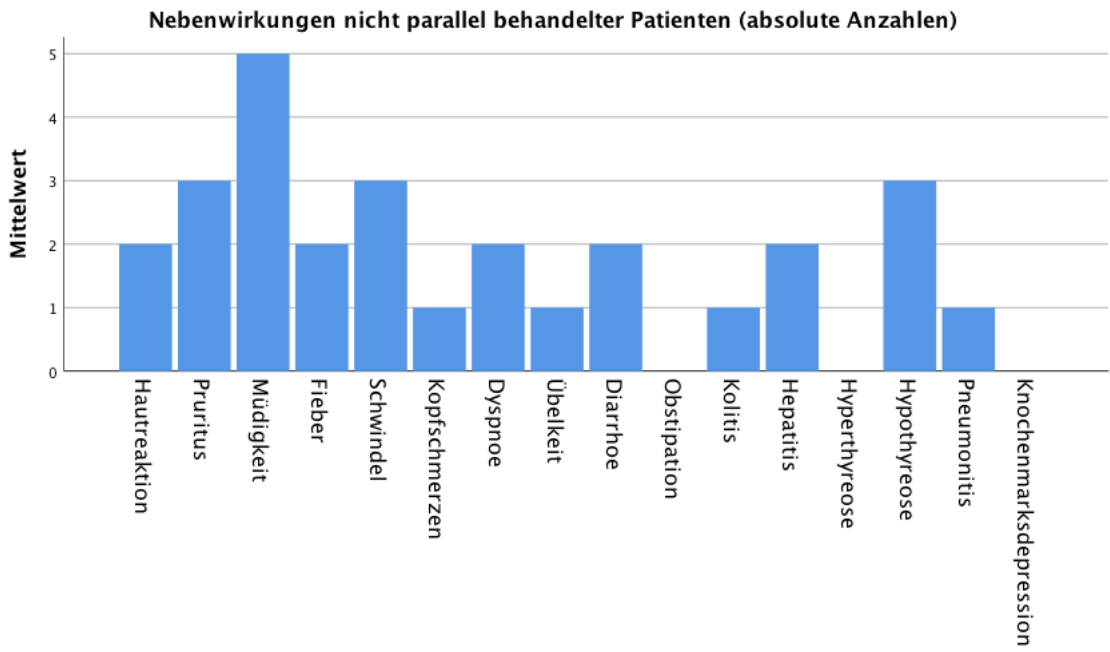


Abbildung 19 Nebenwirkungen IT (nicht-parallele Gruppe)

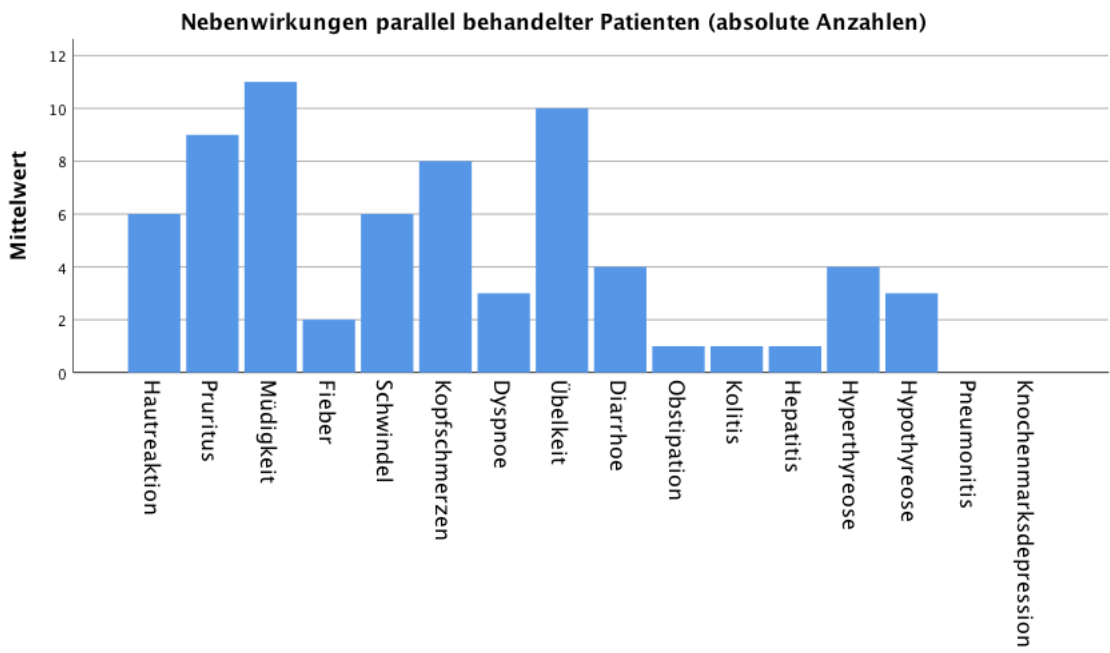


Abbildung 20 Nebenwirkungen IT (parallele Gruppe)

Art der Nebenwirkung	Patienten (n)	Fehlende Angaben Gesamt (n)	nicht-parallel (n=24)				parallel (n=31)				p-Wert (ja/nein) ¹	p-Wert (CT CAE) ²
			Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3		
Hautreaktion	8	2	2	1	1	0	6	4	2	0	0,3	0,55
Pruritus	12	3	3	2	1	0	9	6	3	0	0,47	0,55
Müdigkeit	16	3	5	1	3	1	11	3	6	2	0,28	0,74
Fieber	4	5	2	1	1	0	2	0	1	1	0,8	0,55
Schwindel	9	4	3	0	2	1	6	0	6	0	0,51	0,29
Kopfschmerzen	9	0	1	0	1	0	8	3	4	1	0,03	0,17
Dyspnoe	5	7	2	2	0	0	3	0	3	0	0,86	0,09
Übelkeit	11	5	1	0	1	0	10	3	6	1	0,01	0,07
Diarrhoe	6	6	2	1	1	0	4	2	2	0	0,62	0,88
Obstipation	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0,38	0,38
Kolitis	2	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0,85	0,36
Hepatitis	3	1	2	0	2	0	1	0	1	0	0,41	0,43
Hyperthyreose	4	0	0	0	0	0	4	1	3	0	0,07	0,19
Hypothyreose	6	0	3	1	2	0	3	1	2	0	0,74	0,95
Pneumonitis	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0,25	0,25
Knochenmarks depression	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/	/

1: p-Wert der Gruppen „parallel“ vs. „nicht parallel“ in Bezug auf Nebenwirkung ja/nein

2: p-Wert der Gruppen „parallel“ vs. „nicht parallel“ in Bezug auf Verteilung der CTCAE-Grade

Tabelle 9 Übersicht der Nebenwirkungen

Im Rahmen der Aufteilung in parallel und nicht-parallel Behandelte zeigte sich bei den NW Kopfschmerzen ($p=0,036$) und Übelkeit ($p=0,008$) ein signifikanter Unterschied mit jeweils vermehrtem Auftreten in der Gruppe parallel Behandelter.

Bei den restlichen NW zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Art der Nebenwirkung	nicht-parallel (n=24)								
	Fehlende Angaben (n)	Akute Nebenwirkungen				Späte Nebenwirkungen			
		Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Hautreaktion	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Pruritus	2	3	2	1	0	0	0	0	0
Müdigkeit	2	5	1	3	1	0	0	0	0
Fieber	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Schwindel	2	3	0	2	1	0	0	0	0
Kopfschmerzen	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Dyspnoe	3	2	2	0	0	0	0	0	0
Übelkeit	2	1	0	1	0	0	0	0	0
Diarrhoe	3	1	0	1	0	1	1	0	0
Obstipation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kolitis	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Hepatitis	0	2	0	2	0	0	0	0	0
Hyperthyreose	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothyreose	0	2	1	1	0	1	0	1	0
Pneumonitis	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Knochenmarksdepression	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Art der Nebenwirkung	parallel (n=31)								
	Fehlende Angaben (n)	Akute Nebenwirkungen				Späte Nebenwirkungen			
		Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Hautreaktion	0	5	4	1	0	1	0	1	0
Pruritus	1	8	5	3	0	1	1	0	0
Müdigkeit/	1	11	3	6	2	0	0	0	0
Fieber	3	2	0	1	1	0	0	0	0
Schwindel	2	6	0	6	0	0	0	0	0
Kopfschmerzen	0	8	3	4	1	0	0	0	0
Dyspnoe	4	3	0	3	0	0	0	0	0
Übelkeit	3	10	3	6	1	0	0	0	0
Diarrhoe	3	4	2	2	0	0	0	0	0
Obstipation	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Kolitis	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Hepatitis	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Hyperthyreose	0	4	1	3	0	0	0	0	0
Hypothyreose	0	2	1	1	0	1	0	1	0
Pneumonitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Knochenmarksdepression	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 10 Übersicht der Aufteilung der Nebenwirkungen auf die Vergleichsgruppen

In der nicht parallelen Gruppe traten 26 (93,9%) NW als akute Reaktion und 2 (7,1%) als späte NW auf. In der parallelen Gruppe waren dies 65 (94,2%) akute NW und 4 (5,8%) späte. Anhand dieser Ergebnisse ist zu sehen, dass der Großteil der NW in beiden Gruppen akut war.

Die NW waren meist den CTCAE-Graden 1 oder 2 zuzuordnen. Der höchste in unserer Studie festgestellte CTCAE-Grad war Grad 3. Diesem CTCAE-Grad waren 4 akute NW (16,66%) in der Gruppe der nicht parallelen zuzuordnen, wobei keine späte NW dieses Grades zu verzeichnen war. Auf Seiten der parallelen Gruppe waren 5 (16,13%) ebenfalls akute NW dem CTCAE Grad 3 zuzuordnen. Auch hierbei trat keine NW des CTCAE-Grades 3 als späte NW auf.

Es traten keine Nebenwirkungen \geq CTCAE Grad 4 auf.

4.2.1.1. Hautreaktion

8 von 52 Patienten wiesen im Anschluss an die IT eine Hautreaktion auf.

Hierbei waren 2 von 22 in der Gruppe der nicht parallel Behandelten, von denen jeweils einer einen CTCAE Grad von 1 und einer den CTCAE Grad 2 aufwies. Bei beiden trat die NW akut auf.

6 Patienten mit Hautreaktion waren den 31 parallel Behandelten zuzuordnen. Hierbei zeigten 4 eine Hautreaktion ersten Grades und 2 eine Reaktion zweiten Grades, wobei sie fünfmal akut (viermal Grad 1 und einmal Grad 2) und einmal als späte Reaktion zweiten Grades auftrat.

4.2.1.2. Pruritus

12 von 52 Patienten wiesen nach der IT Pruritus auf.

Hierbei waren 3 von 22 in der Gruppe der nicht parallel Behandelten, von denen 2 einen CTCAE Grad von 1 und einer den CTCAE Grad 2 aufwiesen. Bei allen dreien trat die NW akut auf.

9 Patienten mit Puritus entfielen auf die Gruppe der 31 parallel Behandelten. Hierbei zeigten 6 einen Pruritus ersten Grades und 3 eine Reaktion zweiten Grades, wobei sie achtmal akut (fünfmal Grad 1 und dreimal Grad 2) und einmal als späte Reaktion (Grad 1) auftrat.

4.2.1.3. Müdigkeit

Diese NW trat bei 16 von 52 Patienten auf und war somit die häufigste.

Bei den nicht parallel Behandelten trat sie bei 5 von 22 Patienten stets als akute NW auf (einmal Grad 1; dreimal Grad 2; einmal Grad 3).

Bei den parallel Behandelten trat sie bei 11 von 30 Patienten auf; ebenfalls stets als akute Reaktion. Hierbei war die Verteilung auf die Schweregrade wie folgt: bei 3 Patienten lag der CTCAE Grad 1 vor, bei 6 Patienten der zweite Grad und bei Zweien der dritte.

4.2.1.4. Fieber

Fieber trat insgesamt bei 4 von 50 Patienten als NW, stets akut, auf.

Zwei von 22 der nicht parallel Behandelten reagierten mit Fieber auf die Therapie, wobei einer dem ersten CTCAE Grad zuzuordnen war und der Zweite dem zweiten Grad.

Bei den parallel Behandelten reagierten ebenfalls 2 von 28 mit Fieber, wobei einmal der zweite und einmal der dritte Grad vorlag.

4.2.1.5. Schwindel

Bei 9 von 51 Patienten zeigte sich Schwindel als akute Reaktion auf die Therapie.

Bei den nicht parallel Behandelten waren dies 3 von 22, wobei die NW zweimal dem zweiten Grad und einmal dem dritten Grad zuzuordnen war.

6 von 29 parallel Behandelten, welche diese reaktive Wirkung auf die Therapie zeigten, wiesen alle den CTCAE Grad 2 auf.

4.2.1.6. Cephalgien

9 von 55 Patienten entwickelten ebenfalls als akute Reaktion auf die Therapie Kopfschmerzen.

Hierbei zeigte sich folgende Verteilung innerhalb der Gruppen:

Einer von 24 Patienten in der Gruppe der nicht parallel Behandelten wies diese NW auf. Hierbei fiel die NW in die Kategorie des zweiten CTCAE Grades.

In der Gruppe der parallel Behandelten hingegen wiesen 8 von 31 Kopfschmerzen als Reaktion auf die Therapie auf (dreimal Grad 1, viermal Grad 2, einmal Grad 3).

Cephalgien sind mit $p=0,036$ signifikant häufiger bei parallel Behandelten beobachtet worden.

4.2.1.7. Dyspnoe

5 von 48 Patienten wiesen Atemnot stets als akute NW auf.

2 fielen hierbei in die Gruppe der 21 nicht parallel Behandelten, welche alle dem ersten Grad der CTCAE Kriterien zuzuordnen waren.

Bei den parallel Behandelten wiesen 3 von 27 diese NW auf. Die Schwere der NW entsprach bei allen Dreien dem zweiten Grad.

4.2.1.8. Übelkeit

Bei der Betrachtung der NW Übelkeit zeigten sich bei der Auswertung signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

11 von 50 Patienten wiesen Übelkeit als NW auf. Bei allen trat die Übelkeit akut auf.

Bei den nicht parallel Behandelten zeigte einer von 22 Übelkeit (CTCAE Grad 2).

Bei den parallel Behandelten trat bei 10 von 28 Patienten Übelkeit als NW auf. Bei 3 Patienten war die Übelkeit dem Grad 1 zuzuordnen, bei 6 dem Grad 2 und bei einem Patienten lag sie bei Grad 3.

Übelkeit trat somit signifikant häufiger bei parallel behandelten Patienten auf ($p=0,008$).

4.2.1.9. Diarrhoe

6 von 48 Patienten hatten in Folge der Therapie durchfallartige Veränderungen ihres Stuhlgangs.

Hierbei wiesen 2 von 21 Patienten in der Gruppe der nicht parallel Behandelten Diarrhoen auf, wobei diese bei einem Patienten (Grad 2) akut auftraten und bei einem als späte NW (Grad 1).

Bei den parallel radioimmuntherapeutisch behandelten Patienten zeigten 4 von 28 Patienten gastrointestinale Beschwerden in Form von Durchfall. Hierbei trat die NW bei allen Patienten akut auf und war jeweils zweimal dem Grad 1 und zweimal dem Grad 2 zuzuordnen.

4.2.1.10. Obstipation

Bei einem aller 55 Patienten trat Obstipation als akute NW ersten Grades auf. Dieser Patient wurde parallel radioimmuntherapeutisch behandelt.

4.2.1.11. Kolitits

Bei 2 von 55 Patienten trat in Folge der Behandlung eine Entzündung des Kolons auf.

Einer der Patienten der nicht parallel Behandelten wies eine Kolitis als akute NW dritten Grades auf, während bei einem parallel Behandelten die NW als späte NW und somit mehr als 3 Monate nach Ende der IT auftrat. Hierbei war die Kolitis dem zweiten Grad der CTCAE zuzuordnen.

4.2.1.12. Hepatitis

Bei insgesamt 3 von 52 Patienten konnte eine Entzündung der Leber in Folge der immuntherapeutischen Therapie festgestellt werden.

In der Gruppe der nicht parallel Behandelten wiesen 2 von 24 diese als akute NW auf, wobei sie jeweils dem zweiten CTCAE Grad zugeordnet werden konnte.

Bei den parallel Behandelten hatte einer von 30 Hepatitis als NW der Therapie entwickelt, wobei diese ebenfalls akut auftrat und ebenfalls dem CTCAE Grad 2 zuzuschreiben war.

4.2.1.13. Hyperthyreose

4 der 55 Patienten entwickelten im Rahmen der Therapien eine Schilddrüsenüberfunktion als akute NW.

Hierbei fielen alle 4 in die Gruppe der parallel Behandelten. Einmal war die NW dem CTCAE Grad 1 zuzuordnen und dreimal dem CTCAE Grad 2.

4.2.1.14. Hypothyreose

Bei 6 von 55 kam es in Folge der Behandlungen zu einer Unterfunktion der Schilddrüse.

3 der Patienten stammten aus der Gruppe der nicht parallel Behandelten, wobei bei 2 Patienten diese NW als akute (einmal Grad 1 und einmal Grad 2) auftrat und bei einem weiteren als späte NW (Grad 2).

Das identische Bild präsentierte sich bei den parallel Behandelten:

Bei 2 Patienten war die NW akut (ebenfalls einmal Grad 1 und einmal Grad 2) aufgetreten und ebenfalls einmal als späte NW zweiten Grades.

4.2.1.15. Pneumonitis

Einer von 55 Patienten entwickelte eine Pneumonitis (Grad 3) als akute NW.

Dieser Patient gehörte der Gruppe der nicht parallel Behandelten an.

4.2.1.16. Knochenmarksdepression

Bei keinem der 55 Patienten trat eine Knochenmarksdepression als NW auf.

4.2.1.17. Radionekrose

Von den insgesamt 55 Patienten wiesen insgesamt 3 Patienten radionekrotische Veränderungen auf.

Hierbei gehörte ein Patient der nicht parallel behandelten Gruppe an, während zwei Patienten der Gruppe der parallel Behandelten zuzuordnen waren ($p=0,711$).

5. Diskussion

5.1. Allgemeines

Für die vorliegende Arbeit wurden Patienten identifiziert, welche bis zum 31.12.2017 eine PD-1-I an der Universitätsklinik Köln erhalten haben. Als weiteres Auswahlkriterium galt, dass eine strahlentherapeutische Therapie zur Behandlung von Hirnmetastasen bei den Patienten erfolgt sein musste. Als Immuntherapeutika wurden entweder Nivolumab oder Pembrolizumab verwendet. Diese zwei Präparate sind die ersten beiden zugelassenen monoklonalen Antikörper, welche sich gegen das Oberflächenmolekül PD-1 richten ¹⁵⁹.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, einen Beitrag zu der Fragestellung zu leisten, ob man die beiden Therapieansätze der strahlentherapeutischen und immuntherapeutischen Behandlung bei Patienten mit Indikation zu einer Bestrahlung von Hirnmetastasen besser zeitgleich oder zeitlich versetzt appliziert. Um dies zu beurteilen, wurde in unserer Studie unter Betrachtung der deskriptiven Parameter ein Schwerpunkt auf die Analyse der NW gelegt.

5.2. Checkpoint-Inhibitoren

Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren ist bereits bei einigen Tumorentitäten ein großer Erfolg. Beispielsweise beim malignen Melanom und dem NSCLC ist ein hohes Ansprechen bei günstigem Nebenwirkungsprofil zu verzeichnen. Dies wurde unter anderem von Nishijima et al. in ihrer im Jahre 2017 veröffentlichten Studie festgestellt. Hierbei wurde die Sicherheit der Applikation von PD-1/PD-L-1-Inhibitoren mit der von Chemotherapien in Form eines systematischen Reviews verglichen. Es wurde die Studienlage zwischen 1966 und September 2016 betrachtet, wobei sich 6 der 7 betrachteten Studien auf die in der vorliegenden Studie untersuchten PD-1-I mit Nivolumab (4 Studien) und Pembrolizumab (2 Studien) bezogen. In diesem Review wurden 2.090 mit PD-1-I behandelte Patienten einbezogen, während 1.360 Patienten chemotherapeutisch behandelt wurden¹⁶⁰.

Auch anhand unserer Studie können wir ein insgesamt günstiges Nebenwirkungsprofil der PD-1-I bestätigen. Bei den von uns betrachteten Patienten hatten 16,36% NW des CTCAE-Grades 3, wobei sich die prozentuale Verteilung zwischen den beiden Gruppen kaum unterscheidet. Es lagen keine NW der CTCAE-Grade 4 oder 5 vor.

Dementsprechend liegt der Anteil der hochgradigen bzw. schweren NW (ab CTCAE-Grad 3) in unserer Studie über dem mittleren Wert der Studie von Nishijima und Kollegen. In diesem Review lagen nach Auswertung der 7 untersuchten Studien die hochgradigen NW (CTCAE Grade 3 und 4) im Mittel bei 11,4% ¹⁶⁰.

Einordnend ist in Bezug auf die Vergleichbarkeit zu berücksichtigen, dass in der Studie von Nishijima et al. hochgradige NW als NW der Grade 3 bis 4 definiert waren und im Gegensatz

zu unserer Studie auch NW vierten CTCAE-Grades auftraten. Dementsprechend lagen prozentual gesehen weniger schwere NW vor, diese fielen jedoch teilweise gravierender aus.

In einer Studie von Brahmer et al., in welcher die Behandlung des NSCLC mit Nivolumab im Vergleich zur chemotherapeutischen Behandlung mit Docetaxel verglichen wurde, hatten 6,9 Prozent der mit Nivolumab behandelten Patienten NW der Grade 3 und 4, während dieser Anteil in der Gruppe der mit Docetaxel Behandelten bei 55 Prozent lag. Auch im Vergleich mit dieser Studie hatten unsere Patienten mehr schwere NW (mindestens CTCAE-Grad 3), jedoch lag der Anteil deutlich unter dem Anteil der mit Docetaxel Behandelten ¹²⁹.

Als mögliche Ursache für die vergleichsweise höhere Rate an schweren NW in unserer Studie ist die zusätzliche Strahlentherapie zu nennen, welche in der Gruppe der parallel Behandelten zeitgleich erfolgte. Diese zusätzliche Strahlentherapie lag in der Gruppe der nicht parallel behandelten Patienten zum Teil vor der Gabe der IT und dürfte somit ebenfalls einen Einfluss auf die NW der Patienten gehabt haben.

Das Verhältnis der in der vorliegenden Arbeit verwendeten PD1-Inhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab liegt mehrheitlich auf Seiten von Pembrolizumab.

Die IT werden oftmals in Kombination mit anderen Therapien, wie im Fall der vorliegenden Arbeit mit der Bestrahlungstherapie, verabreicht. Im Jahr 2019 hat die europäische Kommission zum ersten Mal die Zulassung erteilt, den PD-1-I Pembrolizumab gemeinsam mit Platin-Chemotherapie und dem Zytostatikum Pemetrexed zur Erstlinientherapie bei NSCLC zu verwenden ¹⁶¹. Diese Zulassung wurde aufgrund der Phase-III-Studie KEYNOTE-189 erteilt, welche im New England Journal of Medicine erschien ⁸¹. Ein weiteres Indiz für den immer stärker werdenden Einzug von IT in die Behandlung von Krebserkrankungen.

In unserer Studie konnte bestätigt werden, dass systemische Therapien wie die PD-1-I in Form von Nivolumab und Pembrolizumab, auch in Kombination mit anderen Therapien, wie in unserem Fall der Strahlentherapie, weitestgehend sicher applizierbar sind. Dies konnten bereits diverse andere Studien gleichermaßen zeigen^{162,163,164}.

Eine Vortherapie mit Ipilimumab, welche nicht signifikant häufiger in einer der beiden Vergleichsgruppen erfolgt war, ist ab dem Jahr 2011 standardmäßig bei Patienten mit fortgeschrittenem, bereits metastasiertem malignem Melanom verwendet wurden. Es konnte festgestellt werden, dass durch diese Therapie ein verlängertes Überleben bewirkt werden kann ⁵⁵. Die Ipilimumab-Therapie wird zum Teil auch in Kombination mit radiotherapeutischer Behandlung oder auch in Kombination mit anderen IT appliziert. Die Vortherapie mit Ipilimumab war die erste ICI, welche zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom zugelassen war. Durch bessere Ansprechraten von Nivolumab und

Pembrolizumab bei Patienten mit malignem Melanom und Hirnmetastasen sind alternative IT als Behandlungsalternativen hinzugekommen^{72,73,74}.

Auch für die Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC hat Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie eine Zulassung durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) erhalten⁸³.

5.3. Hirnmetastasen und Primärtumore

Dass unter den Primärtumoren nahezu ausschließlich das maligne Melanom und das NSCLC vertreten waren (zusammengenommen 96% aller Primärentitäten) ist der Tatsache geschuldet, dass die PD-1-I sich bei diesen Primärentitäten als wirksame Therapie erwiesen hat^{54, 58}.

Das Mamma-Karzinom gehört als häufiger Primärtumor, von welchem Hirnfiliae ausgehen, nicht zum betrachteten Patienten-Kollektiv. Je nach biologischer Beschaffenheit dieses Tumors haben sich andere Therapien wie Hormontherapien mit Tamoxifen oder Antikörpertherapien mit Trastuzumab als wirksam erwiesen.

5.4. Häufigste Nebenwirkungen

Die insgesamt am häufigsten aufgetretene NW bei der Gesamtheit aller Patienten war Müdigkeit in Folge der Therapie. 30,8% bzw. 16 von 52 Patienten zeigten diese NW. Dies deckt sich auch mit bisherigen Studien, welche Müdigkeit als die häufigste NW auflisten^{138,129,134}.

Der Anteil der Patienten, welche diese NW laut anderen Studien als Folge von PD-1-I aufwiesen, liegt laut dem Review von ‚Naidoo et al.‘ bei 16-37%¹³⁸. Während ‚Brahmer et al.‘ einen Anteil von 16% an Patienten, welche Müdigkeit als NW aufwiesen, in ihrer Studie des Jahres 2015 feststellten, waren dies in der Studie von ‚Rizivi et al.‘ 33%^{129,134}. Aufgrund dieser Studienlage lässt sich sagen, dass die in dieser Studie betrachteten Patienten im Vergleich zu bisherigen Studien nicht vermehrt die NW Müdigkeit aufwiesen.

In der Gruppe der parallel Behandelten liegt der Anteil derer, die diese NW in der vorliegenden Studie aufwiesen, bei 36,67%, während dies in der Gruppe der nicht parallel Behandelten 22,73% waren. Da Müdigkeit ebenfalls eine potentielle NW der Strahlentherapie am Hirn darstellt¹⁶⁵, erscheint die vergleichsweise höhere Rate an Patienten mit dieser NW in der Gruppe parallel Behandelter als logische Konsequenz. Dieses Ergebnis erreicht allerdings nicht das Signifikanzniveau ($p=0,28$).

An zweiter Stelle der häufigsten NW liegt Juckreiz, mit einem Anteil von 23,07% und somit 12 von 52 Patienten. Dieser Anteil liegt leicht über dem, den von Kieseritzky' in seiner Studie im Jahre 2017 feststellte. Hier lag der Anteil der an Juckreiz leidenden Patienten in Folge der Therapie mit PD-1-I zwischen 15 und 20% ¹⁶⁶. Auch diese NW zeigte sich vermehrt auf Seiten der parallel Behandelten und zwar bei 30,00% der Behandelten im Vergleich zu 13,64% bei den nicht parallel Behandelten. Dies dürfte dadurch bedingt sein, dass Pruritus ebenfalls eine typische NW der RT ist ¹⁶⁷. Der Wert in der Gruppe parallel Behandelter liegt somit deutlich über dem üblichen Durchschnitt einer IT mit PD-1-Inhibition in der wissenschaftlichen Literatur, wobei bei der Verteilung auf die beiden Gruppen das Signifikanzniveau nicht erreicht wird.

Die dritthäufigste beobachtete NW der Studie war Übelkeit. 22,00% der Patienten wiesen diese NW auf. Dies waren 11 von 50 Patienten.

Dieser Anteil liegt etwas über dem der meisten Studien, welche im Review von ‚Naidoo et al.‘ zur Toxizität von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren genannt werden. Es gibt allerdings auch Studien, wie zum Beispiel die Studie von ‚Sampson et al.‘, bei welchen der Anteil an Nausea bei etwa 30% liegt ^{137,168}. Bei den parallel Behandelten unserer Studie lag der Anteil bei 35,71% und somit deutlich über den meisten Studien, welche bei ‚Naidoo et al.‘ zitiert werden. Bei den nicht parallel Behandelten hingegen lag er nur bei 4,55%. Die Angaben der 2 Studien bei Naidoo et al. ¹³⁸, bei welchen auf Übelkeit unter Nivolumab-Gabe eingegangen wird, liegen bei 9% ¹⁶⁹ und 30% ¹⁶⁸.

Diese sehr unterschiedliche Verteilung der Nebenwirkungsangabe Übelkeit zwischen den zwei Behandlungsmodi der vorliegenden Studie ist dementsprechend bemerkenswert und wird im weiteren Verlauf der Diskussion genauer beleuchtet.

5.5. Unterschiede im Nebenwirkungsprofil

5.5.1. Wichtigste Unterschiede

Eine interessante Erkenntnis unserer Studie ist, dass die Patienten der parallel behandelten Gruppe (n=31) gegenüber den nicht parallel Behandelten (n=24) zwei Arten von NW signifikant vermehrt aufwiesen: Kopfschmerzen (p=0,031) und Übelkeit (p=0,008).

Während die deutlich vermehrte Anzahl der NW Kopfschmerz und Übelkeit in der Gruppe der parallel Behandelten hervorzuheben ist, so ist jedoch auch gleichzeitig zu sagen, dass bis auf jeweils eine einzelne NW alle anderen dieser beiden NW den Graden 1 und 2 zuzuteilen waren und somit nur mild bis moderat ausfielen.

Die Tatsache, dass wir nicht vermehrt schwere NW in der Gruppe parallel Behandelter feststellen konnten, deckt sich mit der Studie von Sha et al., welche in ihrem systematischen

Review keine vermehrten NW dritten oder vierten Grades feststellen konnten, wenn die Patienten mit RT und ICI behandelt wurden im Vergleich zu den Patienten, bei welchen die ICI als alleinige Therapie gegeben wurde. Sha et al. kommen zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie aus ICI und RT für die Behandlungen von Prostata-Karzinom, NSCLC und ZNS-Metastasen bei malignem Melanom sicher sei ¹⁷⁰.

Aufgrund dessen, dass die beiden NW Übelkeit und Kopfschmerz in weiten Teilen moderat waren, erscheint es auch uns im Hinblick auf die NW vertretbar, die PD-1-I zeitgleich mit der RT zu applizieren. Dieses Therapiekonzept scheint sinnvoll, da die Lebensqualität eines zeitgleich behandelten Patienten nicht in beträchtlichem Maße eingeschränkt wird und die Lebenserwartung durch die zeitgleiche Gabe gesteigert werden kann ¹⁷¹.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Anschert et al. in ihrer gepoolten Analyse, welche die Daten von Patienten aus 68 Studien einbezog. Es wurden Daten von 16.835 Patienten einbezogen, welche eine ICI erhielten. Hierbei konnten 1.733 Patienten identifiziert werden, welche 90 Tage vor Beginn der IT eine strahlentherapeutische Behandlung erhalten hatten. Patienten, welche eine RT innerhalb von 90 Tagen vor der IT erhalten hatten, zeigten ähnliche Raten von NW wie die Patienten, welche zuvor keine RT erhalten hatten. Auch bei den schweren NW (CTCAE-Grad 3 oder 4) konnte kein Unterschied beobachtet werden. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse schlussfolgern Anschert et al., dass es sicher sei, eine ICI innerhalb von 90 Tagen nach einer RT zu verabreichen ¹⁷².

5.5.2. Weitere Unterschiede

Bei der Nebenwirkungsanalyse zeigte sich eine dritte NW, welche tendenziell vermehrt in der Gruppe der parallel Behandelten auftrat: Hyperthyreose. Insgesamt wurde bei 4 von 55 Patienten (CTCAE Grad 1 und 2) eine Schilddrüsenüberfunktion als Reaktion auf die Therapie festgestellt. Stets in der Gruppe der parallel Behandelten und stets als akute Reaktion. Die Hyperthyreose ist eine immunbezogene NW und wurde bereits in diversen Studien als NW der PD-1-I identifiziert ^{139,173}. Dementsprechend könnte die Ursache dafür, dass die NW nur in der Gruppe parallel Behandelter aufgetreten ist, im Zusammenhang mit der parallelen Applikation von IT und RT und den entsprechend stärkeren Einflüssen dieser zeitgleichen Kombinationstherapie auf eine Reaktion des Immunsystems stehen.

Da bei den nicht parallel Behandelten kein Patient diese NW aufwies ($p=0,07$) ist zu zeigen, ob bei größeren Studiengruppen die Effektstärke hin zur Signifikanz erhöht werden kann.

5.6. Gesamtunterschiede Nebenwirkungen

In Bezug auf die Zahl der NW lässt sich sagen, dass bei den parallel behandelten Patienten je Behandlung etwa doppelt so viele NW auftraten, wie bei den nicht parallel Behandelten, wobei dieser Unterschied signifikant war ($p=0,022$). Die höhere Rate an NW in der Gruppe parallel Behandelter ist als logische Konsequenz aus der zeitgleichen Kombination beider Therapien zu erklären, welche auch bei separierter Applikation in aller Regel NW mit sich bringen.

Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie von Trommer et al. aus dem Jahr 2018, in welcher Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie in zwei Vergleichsgruppen aufgeteilt wurden. Ähnlich wie in unserer Studie wurden hierbei Patienten, welche eine parallele Behandlung mit PD-1-I und RT erhalten haben, gegenüber einer weiteren Vergleichsgruppe betrachtet. In der genannten Studie waren die Patienten in der Vergleichsgruppe ausschließlich mit einer SRS behandelt worden. Auch hier beobachteten Trommer et al., welche jedoch nur akute NW untersuchten, vermehrte NW in der Gruppe der parallel behandelten Patienten ¹⁷⁴.

In unserer Studie ergab sich eine interessante Erkenntnis anhand der Einteilung in die CTCAE-Grade. Das Ausmaß der Stärke der NW eingeteilt in die verschiedenen Grade lag zwischen 1 und 3. Dementsprechend ist festzustellen, dass schwerwiegende NW des Grades 4 beziehungsweise ein Todesfall in Folge der NW, welcher dann dem Grade 5 entspräche, nicht aufgetreten sind. Diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien, welche ebenfalls zu dem Ergebnis einer insgesamt sicheren Anwendung der Kombination von IT und RT kommen ^{175,176, 103}.

Die schwerwiegenden NW des dritten Grades traten im gesamten Patientenkollektiv eher selten auf und lagen bei einer Gesamtzahl von 9. Eine wichtige Erkenntnis hierbei ist, dass sie recht gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilt waren. Ein weiterer Punkt, welcher dafür spricht, dass beide Therapien auch zeitgleich sicher zur Anwendung kommen können.

Die Radionekrose als potentieller Effekt der Strahlentherapie ist ein Parameter, welcher in der vorliegenden Studie nicht signifikant häufiger in einer der beiden Vergleichsgruppen auftrat. Aufgrund seiner Relevanz sollte dieser Parameter auch in zukünftige Studienmodelle zu dieser Thematik einbezogen werden. Trommer et al. beobachteten in ihrer Studie vermehrt das Auftreten von Radionekrose in der Gruppe parallel Behandelter gegenüber der Vergleichsgruppe der nicht-parallel Behandelten. Bei dieser Studie war die Definition von Parallelität und Nicht-Parallelität deckungsgleich mit der Definition in unserer Studie. In ihrer Studie konnten Trommer et al. keine statistische Signifikanz feststellen ¹⁷¹.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen weiterer Literatur zu diesem Thema, wobei beschrieben wird, dass es keine eindeutigen Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Radionekrose in

der Gruppe der parallel mit RT und ICI behandelten Patienten gibt ^{148,144,146}. Trommer et al. stellen in ihrer Studie jedoch fest, dass die Datenlage zu der Fragestellung vermehrter Radionekrose bei paralleler RT und IT diskutabel erscheint und durch eine möglichst frühe Bestrahlung der Metastasen, solange das Tumolvolumen möglichst gering ist, die Wahrscheinlichkeit einer Radionekrose gering gehalten werden kann ¹⁷¹.

Es wäre darüber hinaus interessant, den Parameter Radionekrose in einem konzeptionell gleich angelegten, jedoch prospektiven Studienmodell zu untersuchen, da das Auftreten von Radionekrose aufgrund der Folge eines erhöhten Hirndrucks auch Übelkeit und Kopfschmerzen zur Folge haben kann ¹¹⁶. Da diese NW in unserer Studie signifikant häufiger in der Gruppe parallel Behandelte beobachtet werden konnte, sollte bei der Konzeption eines weiteren Studienmodells dieser Parameter einbezogen werden. Als mögliches Indiz dafür, dass Radionekrose eine mögliche Ursache für die beschriebenen Symptome sein könnte, dient die Studie von Trommer et al., in welcher in der Gruppe parallel Behandelte mit 11,7% gegenüber 3,4% in der Gruppe nicht parallel Behandelte ein prozentual deutlich häufigeres Auftreten der NW Radionekrose beobachtet werden konnte ¹⁷¹.

Dass die wissenschaftliche Literatur bisher keine einheitliche Meinung zu der Frage vermehrter Radionekrose bei Kombination von RT und IT bietet ^{144,145}, zeigt, dass hier noch weiterer Forschungsbedarf besteht.

Kim et al. machen in ihrem systematischen Review, in dem sie untersuchten, ob die Kombination von SRS und ICI bei Behandlung von Hirnmetastasen zu einem häufigeren Auftreten einer Radionekrose führt als eine alleinige Behandlung mit SRS, darauf aufmerksam, dass die Vergleichbarkeit der betrachteten Studien eingeschränkt war. Durch unterschiedliche Wahl des Referenzstandards für die Diagnostik der Radionekrose sowie aufgrund unterschiedlicher Definitionen sei der Vergleich erschwert gewesen.

Je nach Studie wurden die histopathologische Diagnostik, die klinische Diagnostik oder die radiologische Diagnostik oder Kombinationen dieser diagnostischen Mittel als Referenzstandard herangezogen. Kim et al. bemerken, dass die Definition behandlungsbedingter Nekrosen bei den Autoren der jeweiligen Studien unterschiedlich gewesen sei. Bei den Studien und der Definition klinisch-radiologisch behandlungsbedingter Nekrosen sei das häufigste Element eine stabile oder verbesserte Darstellung der als Radionekrose erachteten Areale während des Follow-ups gewesen, jedoch sei dies nicht bei allen Studien einbezogen worden.

Auch ein Unterschied bei der Verwendung der verschiedenen bildgebenden diagnostischen Verfahren (MRT, MR-Spektroskopie, FDG-PET) wird von den Autoren als Einschränkung für die Vergleichbarkeit der Studien genannt ¹⁴⁹.

5.7. Mögliche Ursachen für die vermehrten Nebenwirkungen

Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten von Kopfschmerzen und Übelkeit in der parallelen Gruppe könnte die vermehrte Ansammlung von Immunzellen im bestrahlten RT-Feld sein. Die genannten Symptome könnten auf einen erhöhten intrakraniellen Druck zurückzuführen sein, welcher aufgrund der Immunreaktion durch das Ausdehnen und vermeintlichen Progress der Metastasen entsteht¹⁷⁷. Derartige Immunreaktionen werden als Pseudoprogess bezeichnet. Hierbei kommt es an dem Ort der Immunreaktion zur Anreicherung von Kontrastmittel im MRT-Bild, sodass nach strahlentherapeutischer oder immuntherapeutischer Behandlung der Eindruck eines vergrößerten Tumorgewebes an der Stelle der behandelten Metastase entsteht. Dabei handelt es sich jedoch, wie es der Name „Pseudoprogess“ bereits suggeriert, nicht um die wirkliche Vergrößerung der Metastase, sondern um eine lokale Reaktion des Immunsystems in Form von vermehrter Ansammlung kontrastmittelanreichernder Zellen²⁴. Diese transiente Vergrößerung der kontrastmittelanreichernden Stelle in der Bildgebung kommt häufig dadurch zu Stande, dass es in Folge der RT zur Freisetzung von Neoantigenen sowie zu entzündlichen Prozessen, wie zum Beispiel einer Einwanderung von T-Zellen kommt¹⁷⁷. Dies hat eine Ansammlung der kontrastmittelanreichernden Immunzellen zur Folge¹⁷⁸.

Dass eine parallele Behandlung mittels Gabe von PD1-I und RT zu einem vermehrten Auftreten des Phänomens Pseudoprogess führt, konnten sowohl Trommer et al.¹⁷¹ als auch Nordmann et al.¹⁷⁹ in ihren Studien beobachten. Trommer et al. konnten darüber hinaus feststellen, dass Pseudoprogess als positiver Effekt zu werten ist, da es ein Hinweis auf ein Ansprechen der Therapie sein könnte und damit zum Teil mit verlängertem Überleben einhergehen könnte¹⁷¹.

Auch weitere Studien, wie die Studien von Won et al.¹⁸⁰ und Fujimoto et al.¹⁸¹ fanden ein signifikant verbessertes Outcome bei Patienten, welche einen Pseudoprogess aufwiesen.

Ein weiterer Grund, weshalb eine parallele Therapie sinnvoll sein könnte.

Zur Responsebeurteilung moderner onkologischer Therapien können die iRECIST-Kriterien herangezogen werden, welche dazu dienen, dem Phänomen des Pseudoprogess bei der Beurteilung des Ansprechens der Behandlung gerecht zu werden¹⁸². Es konnte gezeigt werden, dass die iRECIST-Kriterien bei immuntherapeutischen Behandlungen dem Umstand einer Pseudoprogession und deren korrekterer Einordnung gerechter wurden, als die RECIST-Kriterien¹⁸³. Dies liegt daran, dass bei den iRECIST-Kriterien das zu Beginn festgestellte Wachstum eines Tumors im Verlauf nach 4-8 Wochen nochmals kontrolliert wird¹⁸⁴, sodass ein Pseudoprogess erkannt werden kann¹⁸³. In der ersten Bildgebung nach Behandlung entsteht häufig der Eindruck, dass die Metastase gewachsen sein könnte. Hierbei lässt sich ein Wachstum der Metastase häufig nicht von einer Ansammlung kontrastmittelanreichernder Immunzellen abgrenzen. Deswegen kann erst nach Bildgebungen

im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung festgestellt werden, ob es sich um ein tatsächliches Wachstum der Tumormasse oder um eine temporäre, lokale Immunreaktion handelt. Da der Beurteilung dieses Umstandes die RECIST-Kriterien nicht gerecht werden konnten, wurden die iRECIST-Kriterien zur Beurteilung von Pseudoprogress eingeführt.

Da es in der vorliegenden Arbeit nicht zur Überprüfung der iRECIST-Kriterien kam, konnte die Hypothese des vermehrten Pseudoprogress als Ursache für die signifikant häufigeren NW Kopfschmerz und Übelkeit nicht überprüft werden. Ein prospektives Studienmodell mit Überprüfung der iRECIST-Kriterien erscheint dementsprechend sinnvoll, um Pseudoprogress als mögliche Ursache zu bestätigen bzw. auszuschließen.

Diese Hypothese auch in weiteren Studien zu überprüfen ist auch insofern sinnvoll, als dass es in der vorliegenden Studie anderweitige mögliche Ursachen für den beschriebenen Unterschied der Symptome zwischen den beiden Vergleichsgruppen gibt.

Die signifikant ($p=0,033$) erhöhte Anzahl an IT-Zyklen mit im Median 8 IT-Zyklen in der Gruppe der parallel Behandelten gegenüber im Median 3 IT-Zyklen in der Gruppe nicht parallel Behandelte stellt eine weitere mögliche Ursache für den Unterschied bei den Symptomen dar. Hierbei ist davon auszugehen, dass eine insgesamt größere Menge des applizierten Immuntherapeutikums mit einem häufigeren Auftreten von NW einhergeht.

5.8. Unterschiede der deskriptiven Parameter

Die Analyse der deskriptiven Parameter ist im Hinblick auf die Einordnung des Vergleichs der Nebenwirkungsprofile beider Gruppen von hoher Bedeutung. Um die Heterogenität des Patientenkollektivs als möglichen Faktor für Verzerrungen bewerten zu können, haben wir die deskriptiven Parameter im Hinblick auf die Verteilung der beiden Gruppen parallel und nicht-parallel Behandelte untersucht.

5.8.1. Metastasen bei Erstdiagnose

Die Auswertung der Frage, ob grundsätzlich Metastasen bei der ED vorlagen, zeigte hinsichtlich der Einordnung des Zustandes der Patienten im Vergleich der beiden Gruppen erwähnenswerte Ergebnisse.

Innerhalb der nicht parallel behandelten Patienten wiesen 50,0% Metastasen auf, während es mit 23 von 31 in der Gruppe parallel Behandelte 74,2% waren. Hierbei lag der p-Wert bei 0,064 und somit leicht über dem Signifikanzniveau.

Diese Verteilung könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei den parallel Behandelten bei ED der Körper bereits stärker von dem Tumorleiden befallen war, als bei der nicht parallel behandelten Gruppe. Womöglich liegt die Ursache für diese ungleiche Verteilung darin, dass bei vermehrtem Tumorbefall eher eine zeitgleiche Therapie bevorzugt wurde, um der

Erkrankung mit einem weitergehenden Ausschöpfen der therapeutischen Möglichkeiten zu begegnen als bei geringerem Tumorbefall.

Der Unterschied der Metastasen bei ED könnte die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen stören. Eine prospektive Studie mit randomisierter Intervention könnte weitere Aufklärung leisten, um diese potentiell verzerrende Größe zu egalisieren.

In Bezug auf das Ansprechen der IT zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ($p=0,002$), wobei es in der Gruppe der nicht parallel Behandelten auffällig häufiger zu einem Progress nach Behandlung kam, als bei den parallel Behandelten. Dies könnte auf eine bessere Wirksamkeit bei zeitgleicher Gabe, womöglich aufgrund beschriebener immunvermittelte Reaktionen wie Pseudoprogress, hindeuten, da es trotz vermehrten Tumorbefalls seltener zu einem Progress kam.

5.8.2. Mehrfach RT

Klinisch gesehen lassen multiple RT im Beobachtungszeitraum einen vermehrten Tumorbefall und dementsprechend eine weiter fortgeschrittene onkologische Erkrankung vermuten. Deskriptiv wiesen die parallel Behandelten im Vergleich zu nicht-parallel Behandelten mehr multiple Radiointerventionen auf, jedoch ist die Verteilung zulasten einer der beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

Der Vergleich größerer Gruppen mit ähnlicheren Behandlungsmodalitäten könnte Aufklärung leisten.

5.8.3. Cortison-Gabe

Die drei Kategorien prophylaktische, therapeutische und keine Cortison-Gabe wiesen innerhalb der beiden Gruppen unterschiedliche Verteilungsmuster auf.

Während in der Gruppe der nicht parallel Behandelten 91,3% eine prophylaktische Gabe erhielten, waren dies 60,7% bei den parallel Behandelten. Bei den parallel Behandelten erhielten dafür 35,7% eine therapeutische Gabe, wobei dies nur 8,7% bei den nicht parallelen waren ($p=0,042$).

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lässt sich womöglich damit erklären, dass die Patienten der parallelen Gruppe aufgrund von vermehrten NW der IT möglicherweise mit Steroiden behandelt worden sind.

ECOG und Tumorstadium zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen und deuten nicht darauf hin, dass die Patienten einer der beiden Gruppen mehr Grundleiden und aufgrund dessen ein höheres Therapiebedürfnis gehabt hätten. Auch dies war als mögliche Ursache für eine vermehrte Cortison-Gabe in Betracht zu ziehen.

5.8.4. Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn

Die neurologischen Symptome zu Behandlungsbeginn könnten einen Einfluss auf die gewählte Radiointervention haben. Es fiel auf, dass bei der nicht parallelen Gruppe der Großteil der Patienten (65,2%) keine neurologischen Symptome aufwies, wohingegen ein Großteil der parallel Behandelten (56,7%) neurologische Symptome zeigte. Eine statistische Signifikanz ist zwar nicht gegeben ($p=0,114$), jedoch ist denkbar, dass die klinische Schwere der neurologischen Symptomatik die Wahl der Therapie beeinflusst hat und somit die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen beeinträchtigt.

5.8.5. Lokale Tumorkontrolle 1 und 2

Die Ergebnisse der Auswertung der lokalen Tumorkontrollen nach 3 und 6 Monaten weisen im Hinblick auf die Entwicklung der Metastasen nach Behandlung kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

In ihrem Review kamen Opijnen et al. hingegen zu dem Schluss, dass durch die Kombination von RT und systemischer Therapie (IT oder „targeted therapy“) bei Patienten mit Hirnmetastasen bei malignem Melanom eine verbesserte Tumorkontrolle erlangt werden könne. Anhand des systematischen Reviews kamen sie zu der Erkenntnis, dass die besten Ergebnisse erzielt werden könnten, wenn die RT vor einer systemischen Therapie liegt oder zeitgleich erfolgt ⁷⁸.

Eine Ursache für unser abweichendes Ergebnis ist die begrenzte Vergleichbarkeit, da bei Opijnen et al. nicht nur PD-1-I, sondern auch andere IT (z.B. mit Ipilimumab) sowie andere systemischen Therapien einbezogen werden und ausschließlich Hirnmetastasen bei malignem Melanom betrachtet wurden ⁷⁸.

Aufgrund der Tatsache, dass der positive Behandlungseffekt aufgrund der immunbezogenen, wünschenswerten Effekte (Pseudoprogress, AbE, irAE) bei RIT häufig verspätet auftritt, machen Trommer et al. darauf aufmerksam, dass eine wiederholte Bildgebung mit zeitlichem Abstand sinnvoll ist und vor einer Abänderung der Kombinationstherapie aus PD-1-I und RT vorgenommen werden sollte ¹⁷¹. Dementsprechend sollte nicht vorschnell anhand der Tumorkontrolle in Form der Bildgebung eine Therapieveränderung erfolgen.

5.8.6. Parameter der Bestrahlung

GTV und PTV zeigen, dass die Größe und das entsprechend bestrahlte Volumen des Tumors im Gesamtvergleich bei beiden Gruppen ähnlich waren. Entsprechend dürfte ein Unterschied

der Größe der Tumore aufgrund der ähnlichen Verteilung keine Störgröße für die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen sein.

Die Verteilung der Einzeldosis wies ein Bild auf, welches einen Einfluss auf das Auftreten der NW gehabt haben dürfte. Es zeigte sich, dass die Einzeldosis, welche die parallel Behandelten erhielten, im Median, wie auch in der IQR, unter der Einzeldosis der nicht parallel behandelten Gruppe lag. Auch wenn der Median mit 20 Gy in der nicht parallelen Gruppe und 19 Gy in der parallelen Gruppe keinen großen Unterschied aufwies, so liegt der IQR in der Gruppe parallel Behandelte zwischen 3 und 20 Gy, während in der Gruppe der nicht parallel Behandelten das erste und dritte Quartil genauso wie der Median bei jeweils 20 Gy lagen. Der p-Wert lag hier bei 0,004, sodass der Unterschied zwischen den Einzeldosen in Bezug auf die beiden Gruppen signifikant ist.

In der Gruppe der nicht parallel Behandelten erhielten 86% der Patienten eine SRS, während dies in der Gruppe der parallel Behandelten nur 54,8% waren.

Bei der Einteilung der Rtol sind vor allem zwei Zahlen auffällig.

Auf Seiten der parallelen Behandlung sind mehr Patienten in Form einer definitiv hypofraktionierten Therapie behandelt worden als in der nicht parallelen Gruppe (25,8% versus 13,0%). Bei der Behandlung in Form der SRS zeigt sich ein entgegengesetztes Bild mit prozentual deutlich mehr SRS-Behandlungen auf Seiten der nicht parallelen Gruppe ($p=0,097$).

Die häufigere Behandlung mittels SRS in der Gruppe der nicht-parallel Behandelten könnte mitursächlich für die geringere Rate an NW sein, da in der Regel weniger NW in Folge der SRS als in Folge von definitiv normo- und hypofraktioniert behandelten Patienten zu verzeichnen sind ³³.

Die Aufteilung passt in das Bild der Einzel- und Gesamtdosis sowie der Anzahl der Fraktionen, da bei einer SRS einzeitig mit einer hohen Dosis bestrahlt wird. In der Gruppe der parallel Behandelten hatten sich entsprechend mehr Patienten der RT in Form vieler einzelner Sitzungen unterzogen.

Die biologisch effektive Dosis bei den parallel Behandelten lag signifikant ($p=0,016$) niedriger und betrug im Median 58,35 mit einer IQR zwischen 46,8 und 60, während sowohl der Median als auch IQR bei den nicht-parallel Behandelten bei 60 bzw. 60 bis 60 lagen. Da die lokale Tumorkontrolle nicht zulasten einer der beiden Gruppen auffällig war, spricht die geringere BED der parallelen Gruppe bei vergleichbarer lokaler Tumorkontrolle für die parallele Applikation beider Therapien.

Alles in allem lässt sich keine eindeutige Aussage darüber treffen, ob die Unterschiede der Parameter der Bestrahlung eine Störgröße für die Beurteilung der NW darstellen. Einerseits

erhielten die Patienten bei der RtoI in etwa die gleiche Gesamtmenge an Strahlungsdosis, andererseits könnten die Unterschiede bei Einzeldosis und biologisch effektiver Dosis eine verzerrende Größe dargestellt haben.

5.8.7. Immuntherapie

Auffällig ist bei der Betrachtung, dass in der Gruppe nicht parallel behandelter Patienten im Median deutlich weniger Zyklen appliziert wurden als bei den parallel Behandelten (3 versus 8 Zyklen; $p=0,033$). Auch der Median der Dauer der IT war deutlich geringer als der Median der Gruppe parallel Behandelter (9,07 versus 19,93 Wochen; $p=0,08$).

Dass Menge und Dauer so unterschiedlich sind, ist als Störgröße im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der NW zu werten. Eine verlängerte Dauer und Menge erhöhen das Risiko des Auftretens von NW, weshalb das beschriebene Verhältnis von Relevanz für diese Studie und die Vergleichbarkeit der beiden betrachteten Gruppen ist.

5.8.8. Ansprechen IT

Das Ansprechen der IT ist gemäß den angewandten RECIST-Kriterien in beiden Gruppen in etwa gleich. Die Kontrolle erfolgte im Rahmen des Follow-up Zeitraums, welcher maximal bis zum Zeitpunkt des Data Locks am 31.12.2017 reicht. Im Median waren dies 10,6 Monate.

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch eine Verteilung mit besseren Ergebnissen auf Seiten der parallel Behandelten:

Während in der Gruppe nicht parallel Behandelter der Großteil der Patienten insgesamt einen Progress aufwies, waren dies in der Gruppe parallel Behandelter weniger als die Hälfte der Patienten. In der Gruppe der parallel Behandelten hatten mit einem Viertel deutlich mehr Patienten keinen Progress im Vergleich zu 8,3% bei den nicht parallel Behandelten ($p=0,002$). Die vorliegende Verteilung zeigt, dass es in der Gruppe parallel Behandelter deutlich weniger systemischen Progress gab. Dies könnte zum einen an der signifikant höheren Anzahl an Zyklen und der längeren Dauer der IT liegen. Jedoch könnte auch der abkopale Effekt eine Ursache hierfür sein.

Beim abkopalen (lateinisch „ab scopus“= „weg vom Ziel“) Effekt können durch lokale Radiatio systemische Effekte, welche sich gegen Tumore in anderen Körperregionen als der Bestrahlten richten, getriggert werden. Hierbei – so die Hypothese des beobachteten Phänomens, dass es zur Reduktion eines Tumors an anderer Stelle als der ursprünglich Bestrahlten kommt - wird durch die lokale Bestrahlung das gesamte Immunsystem aktiviert⁹⁰. Das Auftreten des abkopalen Effekts kann als Nachweis für eine Stimulation des

Immunsystems durch die Bestrahlung gewertet werden ^{185,186,187}. Der abkopale Effekt könnte ein über längere Zeit unterschätztes Phänomen im klinischen Alltag gewesen sein ¹⁷¹. In der zeitgenössischen wissenschaftlichen Literatur wird die Rate abkopaler Effekte bei einem kombinierten Therapie-Konzept mit RT und IT zwischen 25 und 52% beziffert ^{98,99,96}.

Trommer et al. konnten in ihrer Studie ausschließlich bei Patienten mit paralleler Behandlung mittels RT und PD-1-I den abkopalen Effekt ausfindig machen ¹⁷¹.

Diese Studie stellt einen weiteren Hinweis dafür dar, dass die zeitgleiche Behandlung in Form von RT und PD-1-I wünschenswerte Synergieeffekte mit sich bringt.

Diverse weitere Studien zeigen auf, dass die Gabe der IT den abkopalen Effekt positiv begünstigt und unterstützt, wie es Ngwa et al. in ihrem Review beschreiben ⁹⁷.

Dies scheint auch in der vorliegenden Studie der Fall zu sein.

5.8.9. Gesamt- und progressionsfreies Überleben

In unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen in Bezug auf das OS oder PFS. Die Gruppe der parallel Behandelten wies jedoch im Durchschnitt ein zwei Monate längeres Gesamt- und progressionfreies Überleben auf.

In anderen Studien konnte hingegen gezeigt werden, dass durch die Kombination von ICI und RT ein verbessertes OS für Patienten mit Hirnmetastasen erzielt werden kann ^{171,188}.

Es konnte auch gezeigt werden, dass eine parallele Gabe von IT und RT positive Auswirkungen auf PFS und OS hatte ^{148,189,190}.

Eine Studie von Trommer et al., stellt fest, dass eine parallele Applikation von RT und PD-1-I ein signifikant verbessertes Outcome bzw. Überleben mit sich bringt. Hierbei lag die Überlebensrate nach 12 Monaten bei 58,1% in der Gruppe der parallel Behandelten, während dies 35,7% in der Gruppe der nicht-parallel Behandelten waren. Eine interessante Erkenntnis der zitierten Studie ist darüber hinaus, dass in der Gruppe der nicht-parallel Behandelten signifikant mehr Patienten nach 12 Monaten lebten, wenn die RT vor der IT gegeben wurde. In diesem Falle waren dies 47,1%, während dies in der Gruppe der im Anschluss an die PD-1-I mit RT behandelten Patienten nur 18,2% der Patienten waren ($p < 0,001$). Hierbei wird jedoch von Trommer et al. erwähnt, dass mit 11 Patienten und somit 11,8% nur ein kleiner Anteil der Gesamtheit der Patienten die RT nach der PD-1-I erhalten haben ¹⁷¹.

Theelen et al. kamen in Ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Kombination von RT und der PD-1-I mittels Pembrolizumab bei Patienten mit Hirnmetastasen bei NSCLC mit einem signifikant besseren OS und progressionsfreiem Überleben sowie einer signifikant höheren

Rate an abkopalen Effekten einhergeht, ohne dass hierbei zusätzliche Bedenken aufgrund der NW beschrieben werden ⁸⁸.

Spezifische Immunreaktionen, wie beispielweise Pseudoprogress, abkopaler Effekt oder immunspezifische NW können mit einem verlängerten Überleben assoziiert sein ¹⁷¹, weshalb sie als wünschenswerte Effekte einer Therapie zu werten sind. In der zitierten Studie von Trommer et al. zeigte sich, dass immunspezifische NW signifikant mit einer verbesserten Überlebensrate nach 12 Monaten zusammenhängen und häufiger in der Gruppe parallel mit PD-1-I und RT behandelter Patienten auftraten. Hierbei profitieren insbesondere Patienten mit einem geringen inflammatorischen Status, Patienten mit mehreren und großen Metastasen sowie Patienten, bei welchen keine hohe Strahlendosis appliziert werden kann, von der parallelen Gabe ¹⁷¹.

Auch Serna-Higueta et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten immunbezogener NW und einem längeren OS bei Personen, welche mit einer IT behandelt wurden, feststellen ¹⁹¹.

5.9. Kritische Beleuchtung der verwendeten Methodik

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Datensammlung handelt, sind auch hier die damit verbundenen Limitationen zu sehen, welche bei retrospektiven Modellen inhärent sind.

So waren in Teilen die Daten nicht vollständig, was sich zum Beispiel bei den fehlenden Angaben zu einzelnen NW zeigt. Auch in den Angaben der deskriptiven Analyse waren einzelne Angaben zu einzelnen Patienten nicht ermittelbar.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist es, dass der Fokus auf die NW der IT gerichtet war, da die NW der RTol aufgrund vieler Zusatztherapien schwierig abzugrenzen waren.

Sicherlich wäre es auch sinnvoll, bei einem prospektiven Ansatz eine noch größere Anzahl an Patienten in die Studie mit einzubeziehen, sodass man dann auch gleich große Gruppen parallel und nicht parallel behandelter Patienten gehabt hätte. Dies würde zu einer noch besseren Vergleichbarkeit führen.

Diese Problematiken könnten durch ein gleich aufgebautes, prospektiv angelegtes und im besten Falle randomisiertes Studienmodell weitestgehend vermieden werden.

Bei zwei Patienten wurden deren verschieden lokalisierte Hirnmetastasen mit verschiedenen Dosierungen bestrahlt, weshalb hier für die relevanten Parameter die jeweils höchste Dosis der einzelnen Bestrahlungen für die Gesamtbewertung verwendet wurde. Hier wurde für die Beurteilung der Einzel- und Gesamtdosis sowie der biologisch effektiven Dosis (BED und EQD2) entsprechend die jeweils höchste Dosis für die Berechnungen verwendet. Dies stellt

eine Vereinfachung aufgrund des retrospektiven Studienmodells dar und könnte beispielweise bei einer prospektiven Studie im Sinne einer objektiveren Vergleichbarkeit vermieden werden.

Aufgrund der infausten Prognose von Patienten mit Hirnmetastasen und der damit verbundenen geringen Lebenserwartung, wurden aufgrund eines frühzeitigen Ablebens einiger Patienten vereinzelt Daten nicht mehr erfasst. Dies war beispielweise bei der lokalen Tumorkontrolle von hoher Bedeutung. Die lokale Tumorkontrolle 1 nach etwa 3 Monaten wurde von immerhin 50 Patienten erfasst. Bei der lokalen Tumorkontrolle 2 waren es noch 30 Patienten.

Hierbei sind die Schwere der Diagnose und die damit verbundenen Folgen von Bedeutung und der Tod der Patienten ist nicht der einzige Grund für die nicht immer vollzählige Erfassung der Daten. Auch ist hier Incompliance im Zusammenhang mit der Wiedervorstellung der Patienten zu erwähnen.

5.10. Fazit

Resümierend lässt sich sagen, dass diese Studie Erkenntnisse für die weitere Behandlung von Tumorpatienten mit Hirnmetastasen hervorbringen konnte.

Hervorzuheben ist die Tatsache, dass es vermehrt NW bei den parallel Behandelten gegeben hat, wobei diese selten schwerwiegend (mind. CTCAE-Grad 3) waren.

Kopfschmerzen ($p=0.031$) und Übelkeit ($p=0.008$) traten signifikant vermehrt in der Gruppe parallel Behandelter auf. Eine Ursache hierfür könnte Pseudoprogression - eine vorübergehende Kontrastmittelanreicherung am Ort der Bestrahlung in Folge der lokalen Immunreaktion, welche mit erhöhtem Hirndruck einhergehen kann - sein, wobei an dieser Stelle noch einmal auf den weiteren Forschungsbedarf zu dieser Fragestellung hingewiesen werden soll. Auch die höhere Anzahl an Zyklen und längere Dauer der IT könnten hierfür mitursächlich sein.

Des Weiteren ist festzustellen, dass in der Gruppe der parallel Behandelten deutlich weniger systemischer Progress stattgefunden hat. Dies könnte mit dem abskopalen Effekt und auch mit dem Effekt der höheren Zyklusanzahl und Dauer der IT zusammenhängen. In Anbetracht der Nebenwirkungsprofile erscheint eine gleichzeitige Behandlung mit beiden Therapien vertretbar, was sich mit den Einschätzungen anderer Studien deckt, welche ebenfalls zu dem Ergebnis gekommen sind, dass eine Kombination aus Radio- und IT eine sinnvolle und sichere Behandlungsoption mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil darstellt^{100,103,152,176}. Vor dem Hintergrund einer verbesserten Lebenserwartung, unter anderem durch gehäuftes Auftreten spezifischer Immunreaktionen wie dem abskopalen Effekt und Pseudoprogress¹⁷¹, erscheint uns die gleichzeitige Kombination von Radio- und IT als sinnvolles Behandlungskonzept.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Statistisches Bundesamt. Zahl der Todesfälle im Jahr 2017 um 2,3 % gestiegen. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/todesfaelle.html> (Zuletzt abgerufen am 24.10.2019).
- 2 Koch-Institut R. Krebs in Deutschland | 2013/2014. ; : 154.
- 3 Lowery FJ, Yu D. Brain Metastasis: Unique Challenges and Open Opportunities. *Biochim Biophys Acta* 2017; **1867**: 49–57.
- 4 Schmieder K, Keilholz U, Combs S. Interdisziplinäre Therapie von Hirnmetastasen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016; published online June 17. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/179874/Interdisziplinare-Therapie-von-Hirnmetastasen> (Zuletzt abgerufen am 16.04.2019).
- 5 Weller M, Schlegel U, Schachert G. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica. In: *Therapie-Handbuch Grundwerk inkl 6. Lfg.* Elsevier, 2015: 1–9.
- 6 Liu Q, Tong X, Wang J. Management of brain metastases: history and the present. *Chinese Neurosurgical Journal* 2019; **5**: 1.
- 7 Hartmann P, Ramseier A, Gudat F, Mihatsch MJ, Polasek W, Geisenhoff C. Das Normgewicht des Gehirns beim Erwachsenen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht. *Pathologe* 1994; **15**: 165–70.
- 8 Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of Brain Metastases. *Arch Neurol* 1988; **45**: 741–4.
- 9 Noh T, Walbert T. Chapter 6 - Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. In: Schiff D, van den Bent MJ, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2018: 75–88.
- 10 Homunculus-de - Homunkulus - Wikipedia. <https://de.wikipedia.org/wiki/Homunkulus#/media/Datei:Homunculus-de.svg> (Zuletzt abgerufen am 2.11.2021).
- 11 Krzosvka M. *Basics Neurologie*, 3. Auflage München: Elsevier/ Urban & Fischer; 2012.
- 12 Schlegel U, Weller M, Westphal M. *Neuroonkologie*. Stuttgart: Thieme, 2003.
- 13 Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; **14**: 48–54.
- 14 Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treatment Reviews* 2003; **29**: 533–40.
- 15 Lekic M, Kovac V, Triller N, Knez L, Sadikov A, Cufer T. Outcome of small cell lung cancer (SCLC) patients with brain metastases in a routine clinical setting. *Radiol Oncol* 2012; **46**: 54–9.
- 16 Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer

after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol* 2013; **20**: e300–6.

17 Qian M, Ma MW, Fleming NH, *et al.* Clinicopathological characteristics at primary melanoma diagnosis as risk factors for brain metastasis. *Melanoma Res* 2013; **23**: 461–7.

18 Bottoni U, Clerico R, Paolino G, Ambrifi M, Corsetti P, Calvieri S. Predictors and survival in patients with melanoma brain metastases. *Med Oncol* 2013; **30**: 466.

19 Sperduto PW, Kased N, Roberge D, *et al.* The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol* 2013; **112**: 467–72.

20 Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Chapter 77 - Brain metastases††This chapter is dedicated to the memory of Professor Jerzy Hildebrand. In: Biller J, Ferro JM, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2014: 1143–57.

21 Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee S-Y, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *International Journal of Cancer* 2001; **96**: 191–7.

22 Roelcke U, Leenders KL. PET in der klinischen Neuro-Onkologie. *Der Onkologe* 1998; **4**: 595–8.

23 Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, *et al.* Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; **29**: 347–55.

24 Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018; **48**: 571–89.

25 Monaco EA, Grandhi R, Niranjan A, Lunsford LD. The past, present and future of Gamma Knife radiosurgery for brain tumors: the Pittsburgh experience. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2012; **12**: 437–45.

26 Baschnagel A, Wolters PL, Camphausen K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiat Oncol* 2008; **3**: 26.

27 Chen CC, Chapmann PH, Loeffler JS. Stereotactic cranial radiosurgery. 2021; published online Nov 9. https://www.uptodate.com/contents/stereotactic-cranial-radiosurgery?search=treatment%20of%20brain&topicRef=5212&source=see_link.

28 Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, *et al.* Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020; **18**: 1537–70.

29 Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe - Radiologie*, 4. Auflage. Thieme, 2017.

30 Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008; **20**: 676–84.

31 Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, *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. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 134–41.

32 Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; : CD009454.

33 Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, *et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 387–95.

34 Weller M. Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica, S2k-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2015.

35 Loeffler JS. Overview of the treatment of brain metastases. 2021; published online Nov 9. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-brain-metastases?search=treatment%20of%20brain&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3596579841.

36 Suh JH, Stea B, Nabid A, *et al.* Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 106–14.

37 Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, *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-inferiority, randomised trial. *The Lancet* 2016; **388**: 2004–14.

38 Chernov MF, Nakaya K, Izawa M, *et al.* Outcome after radiosurgery for brain metastases in patients with low Karnofsky performance scale (KPS) scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **67**: 1492–8.

39 Kubicek GJ, Turtz A, Xue J, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for Poor Performance Status Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; **95**: 956–9.

40 Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, *et al.* Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **316**: 401–9.

41 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, *et al.* Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1037–44.

42 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, *et al.* Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; **18**: 1040–8.

43 Churilla TM, Chowdhury IH, Handorf E, *et al.* Comparison of Local Control of Brain Metastases With Stereotactic Radiosurgery vs Surgical Resection: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 243–7.

- 44 Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; **6**: 505–13; quiz 514.
- 45 Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, *et al.* Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; **33**: 583–90.
- 46 Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, *et al.* The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; **29**: 711–7.
- 47 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; **322**: 494–500.
- 48 Martinage G, Geffrelet J, Stefan D, *et al.* Efficacy and Tolerance of Post-operative Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in a Large Series of Patients With Brain Metastases. *Frontiers in Oncology* 2019; **9**. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00184> (Zuletzt abgerufen am 18.03.2022).
- 49 Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, *et al.* Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **85**: 650–5.
- 50 Navarra P, Pessina F, Clerici E, *et al.* Surgery Followed by Hypofractionated Radiosurgery on the Tumor Bed in Oligometastatic Patients With Large Brain Metastases. Results of a Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; **105**: 1095–105.
- 51 Akanda ZZ, Hong W, Nahavandi S, Haghghi N, Phillips C, Kok DL. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020; **142**: 27–35.
- 52 Redmond KJ, De Salles AAF, Fariselli L, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Metastatic Surgical Cavities: A Critical Review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; **111**: 68–80.
- 53 Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; **395**: 1835–44.
- 54 Lin Z, Chen X, Li Z, *et al.* PD-1 Antibody Monotherapy for Malignant Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; **11**: e0160485.
- 55 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363**: 711–23.
- 56 Dummer R, Lebbé C, Atkinson V, *et al.* Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*

2020; **26**: 1557–63.

57 Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; **382**: 41–50.

58 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1823–33.

59 Robert C, Ribas A, Schachter J, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; **20**: 1239–51.

60 Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med* 2019; **7**: 347–57.

61 Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, *et al.* Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; **81**: 45–51.

62 Sharma P, Callahan MK, Bono P, *et al.* Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 1590–8.

63 Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 1974–82.

64 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2018; **378**: 1277–90.

65 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, *et al.* Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; **373**: 1803–13.

66 Knisely JPS, Yu JB, Flanigan J, Sznol M, Kluger HM, Chiang VLS. Radiosurgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg* 2012; **117**: 227–33.

67 Scharz NEC, Farges C, Madelaine I, *et al.* Complete regression of a previously untreated melanoma brain metastasis with ipilimumab. *Melanoma Res* 2010; **20**: 247–50.

68 Amaral T, Kiecker F, Schaefer S, *et al.* Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without local therapy in patients with melanoma brain metastasis: a DeCOG* study in 380 patients. *J Immunother Cancer* 2020; **8**: e000333.

69 Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, *et al.* Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2021; **0**. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00545-3.

70 Lamos C, Hunger RE. Checkpoint-Inhibitoren – Indikation und Verwendung

bei Melanompatienten. *Z Rheumatol* 2020; **79**: 818–25.

71 Ascierto PA, Vecchio MD, Mandalá M, *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020; **21**: 1465–77.

72 Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, *et al.* Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 459–65.

73 Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, *et al.* Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 52–60.

74 Long GV, Atkinson VG, Lo S, *et al.* Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): Anti-PD1 brain collaboration (ABC). *Annals of Oncology* 2019; **30**: v534.

75 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1789–801.

76 White RJ, Abel S, Horne ZD, *et al.* Melanoma brain metastases: is it time to eliminate radiotherapy? *J Neurooncol* 2020; **149**: 27–33.

77 O’Shea PJ, Tatineni V, Rauf Y, *et al.* Outcomes of Immunotherapy (ICI) Alone vs. Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone vs. ICI and SRS Combined in Melanoma Brain Metastasis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 2021; **111**: e575–6.

78 van Opijnen MP, Dirven L, Coremans IEM, Taphoorn MJB, Kapiteijn EHW. The impact of current treatment modalities on the outcomes of patients with melanoma brain metastases: A systematic review. *International Journal of Cancer* 2020; **146**: 1479–89.

79 Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, *et al.* Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 976–83.

80 Goldberg SB, Schalper KA, Gettinger SN, *et al.* Pembrolizumab for management of patients with NSCLC and brain metastases: long-term results and biomarker analysis from a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 655–63.

81 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2078–92.

82 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; **379**: 2040–51.

83 Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; **22**: 198–211.

84 Hendriks LEL, Henon C, Auclin E, *et al.* Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung

- Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *J Thorac Oncol* 2019; **14**: 1244–54.
- 85 Marnitz S, Combs S, Petersen C, editors. RADIO-ONKOUUPDATE 2021; Kapitel 6.2.2.1 'Radiochirurgie und Immuntherapie'; Seite 17. .
- 86 Sevenich L. Turning “Cold” Into “Hot” Tumors—Opportunities and Challenges for Radio-Immunotherapy Against Primary and Metastatic Brain Cancers. *Front Oncol* 2019; **9**. DOI:10.3389/fonc.2019.00163.
- 87 Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, Chang JY. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? *Nat Rev Clin Oncol* 2016; **13**: 516–24.
- 88 Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, *et al.* Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; **5**: 1276–82.
- 89 Lu VM, Goyal A, Rovin RA, Lee A, McDonald KL. Concurrent versus non-concurrent immune checkpoint inhibition with stereotactic radiosurgery for metastatic brain disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2019; **141**: 1–12.
- 90 Hu ZI, McArthur HL, Ho AY. The Abscopal Effect of Radiation Therapy: What Is It and How Can We Use It in Breast Cancer? *Curr Breast Cancer Rep* 2017; **9**: 45–51.
- 91 Rückert M, Deloch L, Fietkau R, Frey B, Hecht M, Gaipl US. Immune modulatory effects of radiotherapy as basis for well-reasoned radioimmunotherapies. *Strahlenther Onkol* 2018; **194**: 509–19.
- 92 Formenti SC, Demaria S. Radiotherapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.020.
- 93 Frey B, Rubner Y, Kulzer L, *et al.* Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation. *Cancer Immunol Immunother* 2014; **63**: 29–36.
- 94 Barker HE, Paget JTE, Khan AA, Harrington KJ. The Tumour Microenvironment after Radiotherapy: Mechanisms of Resistance and Recurrence. *Nat Rev Cancer* 2015; **15**: 409–25.
- 95 Demaria S, Formenti SC. Sensors of ionizing radiation effects on the immunological microenvironment of cancer. *International Journal of Radiation Biology* 2007; **83**: 819–25.
- 96 Trommer M, Yeo SY, Persigehl T, *et al.* Abscopal Effects in Radio-Immunotherapy—Response Analysis of Metastatic Cancer Patients With Progressive Disease Under Anti-PD-1 Immune Checkpoint Inhibition. *Front Pharmacol* 2019; **10**. DOI:10.3389/fphar.2019.00511.
- 97 Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer* 2018; **18**: 313–22.
- 98 Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, *et al.* A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with

ipilimumab. *Oncolimmunology* 2015; **4**: e1046028.

99 Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, *et al.* Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncolimmunology* 2014; **3**: e28780.

100 Chen L, Douglass J, Kleinberg L, *et al.* Concurrent Immune Checkpoint Inhibitors and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer, Melanoma, and Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2018; **100**: 916–25.

101 Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Medicine* 2013; **2**: 899–906.

102 Theurich S, Rothschild SI, Hoffmann M, *et al.* Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res* 2016; **4**: 744–54.

103 Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, *et al.* Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 895–903.

104 Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, *et al.* Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016; **27**: 434–41.

105 Kim JH, Brown SL, Jenrow KA, Ryu S. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *J Neurooncol* 2008; **87**: 279–86.

106 Tang TT, Zawaski JA, Kesler SR, *et al.* A comprehensive preclinical assessment of late-term imaging markers of radiation-induced brain injury. *Neurooncol Adv* 2019; **1**. DOI:10.1093/nojnl/vdz012.

107 Powell C, Guerrero D, Sardell S, *et al.* Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for primary brain tumours: a prospective study. *Radiother Oncol* 2011; **100**: 131–6.

108 Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, *et al.* Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol* 2014; **25**: 2237–43.

109 Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, *et al.* Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60**: 879–87.

110 Shih HA, Wen PY, Eichler AF. Acute complications of cranial irradiation. 2021; published online Nov 24. https://www.uptodate.com/contents/acute-complications-of-cranial-irradiation?sectionName=STEREOTACTIC%20RADIOSURGERY&search=treatment%20of%20brain%20metastasis&topicRef=5212&anchor=H4148930&source=see_link#H42.

111 DeAngelis L, Posner J. Neurologic Complications of Cancer, 2nd ed, p.163. Oxford University Press, 2008.

- 112 Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev* 2003; **29**: 417–30.
- 113 Cairncross JG, Salmon J, Kim JH, Posner JB. Acute parotitis and hyperamylasemia following whole-brain radiation therapy. *Ann Neurol* 1980; **7**: 385–7.
- 114 Young DF, Posner JB, Chu F, Nisce L. Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications. *Cancer* 1974; **34**: 1069–76.
- 115 Armstrong CL, Corn BW, Ruffer JE, Pruitt AA, Mollman JE, Phillips PC. Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; **13**: 101–11.
- 116 Dietrich J, Gondi V, Mehta M, Wen PY, Eichler AF. Delayed complications of cranial irradiation. 2021; published online Nov 25. https://www.uptodate.com/contents/delayed-complications-of-cranial-irradiation?search=treatment%20of%20brain%20metastasis&topicRef=7053&source=related_link.
- 117 Huang X, Zhang X, Wang X, *et al*. A nomogram to predict symptomatic epilepsy in patients with radiation-induced brain necrosis. *Neurology* 2020; **95**: e1392–403.
- 118 Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, *et al*. Challenges With the Diagnosis and Treatment of Cerebral Radiation Necrosis. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 2013; **87**: 449–57.
- 119 Bodensohn R, Hadi I, Fleischmann DF, *et al*. Bevacizumab as a treatment option for radiation necrosis after cranial radiation therapy: a retrospective monocentric analysis. *Strahlenther Onkol* 2019; published online Oct 4. DOI:10.1007/s00066-019-01521-x.
- 120 Newman WC, Goldberg J, Guadix SW, *et al*. The effect of surgery on radiation necrosis in irradiated brain metastases: extent of resection and long-term clinical and radiographic outcomes. *J Neurooncol* 2021; **153**: 507–18.
- 121 Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, *et al*. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. *J Neurosurg* 2018; **130**: 804–11.
- 122 Giglio P, Gilbert MR. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist* 2003; **9**: 180.
- 123 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, *et al*. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; **18**: 1040–8.
- 124 Soffiotti R, Kocher M, Abacioglu UM, *et al*. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 65–72.
- 125 Brown PD, Pugh S, Laack NN, *et al*. Memantine for the prevention of cognitive

dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; **15**: 1429–37.

126 Brown PD, Gondi V, Pugh S, *et al.* Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 1019–29.

127 Gehring K, Patwardhan SY, Collins R, *et al.* A randomized trial on the efficacy of methylphenidate and modafinil for improving cognitive functioning and symptoms in patients with a primary brain tumor. *J Neurooncol* 2012; **107**: 165–74.

128 Rapp SR, Case LD, Peiffer A, *et al.* Donepezil for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 1653–9.

129 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; **373**: 123–35.

130 Braun GS, Kirschner M, Rübben A, *et al.* Nebenwirkungen neuer onkologischer Immuntherapien. *Nephrologe* 2020; **15**: 191–204.

131 Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 2019; **116**: 119–26.

132 Haanen JB a. G, Carbone F, Robert C, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; **28**: iv119–42.

133 Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; **16**: 563–80.

134 Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, *et al.* Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 257–65.

135 Postow M, Atkins MB, West H, Shah S. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy. 2021; published online Nov 29. https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy?search=nivolumab&source=search_result&selectedTitle=6~141&usage_type=default&display_rank=6#H645515.

136 Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 2092–9.

137 Naidoo J, Page DB, Li BT, *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; **26**: 2375–91.

138 Naidoo J, Page DB, Li BT, *et al.* Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; **26**: 2375–91.

139 Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced

Melanoma. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2521–32.

140 Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; : 76–83.

141 Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, *et al.* Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 173–82.

142 Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; **515**: 563–7.

143 Chmiel KD, Suan D, Liddle C, *et al.* Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol* 2011; **29**: e237-240.

144 Kim JM, Miller JA, Kotecha R, *et al.* The Risk of Radiation Necrosis Following Stereotactic Radiosurgery with Concurrent Systemic Therapies. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2017; **99**: S159.

145 Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, *et al.* Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncol* 2018; **4**: 1123–4.

146 Voronova V, Lebedeva S, Sekacheva M, Helmlinger G, Peskov K. Quantification of Scheduling Impact on Safety and Efficacy Outcomes of Brain Metastasis Radio- and Immuno-Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2020; **10**. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01609> (Zuletzt abgerufen am 29.03.2022).

147 Gatterbauer B, Hirschmann D, Eberherr N, *et al.* Toxicity and efficacy of Gamma Knife radiosurgery for brain metastases in melanoma patients treated with immunotherapy or targeted therapy-A retrospective cohort study. *Cancer Med* 2020; **9**: 4026–36.

148 Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, *et al.* Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. *Radiother Oncol* 2019; **130**: 104–12.

149 Kim PH, Suh CH, Kim HS, *et al.* Immune checkpoint inhibitor therapy may increase the incidence of treatment-related necrosis after stereotactic radiosurgery for brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; **31**: 4114–29.

150 Minniti G, Anzellini D, Reverberi C, *et al.* Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer* 2019; **7**: 102.

151 Liniker E, Menzies AM, Kong BY, *et al.* Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology* 2016; **5**. DOI:10.1080/2162402X.2016.1214788.

152 Hwang WL, Pike LRG, Royce TJ, Mahal BA, Loeffler JS. Safety of combining

- radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; **15**: 477–94.
- 153 Sperduto PW, Mesko S, Li J, *et al.* Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol* 2020; **38**: 3773–84.
- 154 Plasswilm L, Studer G, Aebbersold DM, Zwahlen DR. Moderne Behandlungskonzepte in der Radio-Onkologie. *Therapeutische Umschau* 2019; **76**: 209–18.
- 155 „Gross tumor volume“ (GTV). [springermedizin.de. https://www.springermedizin.de/positronen-emissions-tomografie/computertomografie/gross-tumor-volume-gtv/15839112](https://www.springermedizin.de/positronen-emissions-tomografie/computertomografie/gross-tumor-volume-gtv/15839112) (Zuletzt abgerufen am 8.04.2022).
- 156 Zielvolumenkonzepte in der Strahlentherapie und ihre Bedeutung für die Bildgebung. [springermedizin.de. https://www.springermedizin.de/strahlentherapie/radiologische-techniken-und-methoden/zielvolumenkonzepte-in-der-strahlentherapie-und-ihre-bedeutung-f/15888558](https://www.springermedizin.de/strahlentherapie/radiologische-techniken-und-methoden/zielvolumenkonzepte-in-der-strahlentherapie-und-ihre-bedeutung-f/15888558) (Zuletzt abgerufen am 08.04.2022).
- 157 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009; **45**: 228–47.
- 158 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017; : 155.
- 159 Prasad V, Kaestner V. Nivolumab and pembrolizumab: Monoclonal antibodies against programmed cell death-1 (PD-1) that are interchangeable. *Seminars in Oncology* 2017; **44**: 132–5.
- 160 Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist* 2017; **22**: 470–9.
- 161 Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Erste Zulassung eines PD-1-Inhibitors: Therapie des NSCLC. Deutsches Ärzteblatt. 2019; published online Feb 15. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/205525/Erste-Zulassung-eines-PD-1-Inhibitors-Therapie-des-NSCLC> (Zuletzt abgerufen am 31.10.2019).
- 162 Geng Y, Zhang Q, Feng S, *et al.* Safety and Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2021; **10**: 1222–39.
- 163 Rauschenberg R, Bruns J, Brütting J, *et al.* Impact of radiation, systemic therapy and treatment sequencing on survival of patients with melanoma brain metastases. *European Journal of Cancer* 2019; **110**: 11–20.
- 164 Tétu P, Allayous C, Oriano B, *et al.* Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur J Cancer* 2019; **112**: 38–46.
- 165 Faithfull S, Brada M. Somnolence syndrome in adults following cranial irradiation for

- primary brain tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; **10**: 250–4.
- 166 von Kieseritzky K. Kutane Nebenwirkungen der Immuntherapie. *hautnah dermatologie* 2017; **33**: 54–54.
- 167 Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol* 2016; **17**: 277–92.
- 168 Sampson JH, Vlahovic G, Sahebjam S, *et al.* Preliminary safety and activity of nivolumab and its combination with ipilimumab in recurrent glioblastoma (GBM): CHECKMATE-143. *JCO* 2015; **33**: 3010–3010.
- 169 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 375–84.
- 170 Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C, *et al.* Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2020; **151**: 141–8.
- 171 Trommer M, Adams A, Celik E, *et al.* Oncologic Outcome and Immune Responses of Radiotherapy with Anti-PD-1 Treatment for Brain Metastases Regarding Timing and Benefiting Subgroups. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 1240.
- 172 Anscher MS, Arora S, Weinstock C, *et al.* Association of Radiation Therapy With Risk of Adverse Events in Patients Receiving Immunotherapy: A Pooled Analysis of Trials in the US Food and Drug Administration Database. *JAMA Oncol* 2022; **8**: 232–40.
- 173 Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, *et al.* Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 785–92.
- 174 Trommer-Nestler M, Marnitz S, Kocher M, *et al.* Robotic Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients with Brain Metastases under Simultaneous Anti-PD-1 Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; **19**: 2653.
- 175 Trommer M, Kinsky J, Adams A, *et al.* Addition of Radiotherapy to Immunotherapy: Effects on Outcome of Different Subgroups Using a Propensity Score Matching. *Cancers (Basel)* 2020; **12**: 2429.
- 176 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1919–29.
- 177 Trommer M, Marnitz S, Funken D, *et al.* Application of radiation therapy to brain metastases with simultaneous or sequential anti-PD-1 treatment: toxicity analysis. .
- 178 Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, *et al.* Melanoma Brain Metastasis Pseudoprogression after Pembrolizumab Treatment. *Cancer Immunology Research* 2016; **4**: 179–82.
- 179 Nordmann N, Hubbard M, Nordmann T, Sperduto PW, Clark HB, Hunt MA. Effect of Gamma Knife Radiosurgery and Programmed Cell Death 1 Receptor Antagonists on

Metastatic Melanoma. *Cureus* 2017; **9**. DOI:10.7759/cureus.1943.

180 Won SE, Park HJ, Byun S, *et al.* Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncol Immunology* 2020; **9**: 1776058.

181 Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, *et al.* Pseudoprogression in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Nivolumab Monotherapy. *J Thorac Oncol* 2019; **14**: 468–74.

182 Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, *et al.* Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research* 2009; **15**: 7412–20.

183 Hodi FS, Hwu W-J, Kefford R, *et al.* Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 1510–7.

184 Persigehl T, Poeppel TD, Sedlacek O. Radiologische Responsebeurteilung moderner Immuntherapien mithilfe von iRECIST. *Radiologe* 2017; **57**: 826–33.

185 Andrews JR. Radiobiology of human cancer radiotherapy. 1978; published online Jan 1. <https://www.osti.gov/biblio/5334614> (Zuletzt abgerufen am 10.05.2022).

186 Mole RH. Whole Body Irradiation—Radiobiology or Medicine? *BJR* 1953; **26**: 234–41.

187 Demaria S, Ng B, Devitt ML, *et al.* Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 2004; **58**: 862–70.

188 Anvari A, Sasanpour P, Rajabzadeh Kheradmardi M. Radiotherapy and immunotherapy in melanoma brain metastases. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2021; published online Dec 1. DOI:10.1016/j.hemonc.2021.11.001.

189 Moyers JT, Chong EG, Peng J, *et al.* Real world outcomes of combination and timing of immunotherapy with radiotherapy for melanoma with brain metastases. *Cancer Medicine* 2021; **10**: 1201–11.

190 ElJalby M, Pannullo SC, Schwartz TH, Parashar B, Wernicke AG. Optimal Timing and Sequence of Immunotherapy When Combined with Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases. *World Neurosurg* 2019; **127**: 397–404.

191 Serna-Higuera LM, Amaral T, Forscher A, *et al.* Association between Immune-Related Adverse Events and Survival in 319 Stage IV Melanoma Patients Treated with PD-1-Based Immunotherapy: An Approach Based on Clinical Chemistry. *Cancers* 2021; **13**: 6141.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zeichnung Gehirn	14
Abbildung 2 Zeichnung Homunculus	15
Abbildung 3 Primärtumoren bei ED.....	48
Abbildung 4 Grund der Cortison-Gabe bei RT of interest (nicht parallele Gruppe).....	54
Abbildung 5 Grund der Cortison-Gabe bei RT of interest (parallele Gruppe)	54
Abbildung 6 Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn RTol (nicht parallele Gruppe)	55
Abbildung 7 Neurologische Symptome bei Behandlungsbeginn RTol (parallele Gruppe)	56
Abbildung 8 Einzeldosis (nicht parallele Gruppe)	60
Abbildung 9 Einzeldosis (parallele Gruppe)	61
Abbildung 10 Gesamtdosis.....	62
Abbildung 11 Anzahl Fraktionen	63
Abbildung 12 IT Präparat (Gesamt).....	68
Abbildung 13 IT-Präparat (nicht parallele Gruppe)	69
Abbildung 14 IT-Präparat (parallele Gruppe).....	69
Abbildung 15 (oben): Ansprechen Hirn / systemisch IT (Gesamt)	72
Abbildung 16 (unten links): Ansprechen Hirn / systemisch IT (nicht parallele Gruppe).....	72
Abbildung 17 (unten rechts): Ansprechen Hirn / systemisch IT (parallele Gruppe).....	72
Abbildung 18 Nebenwirkungen (Gesamt)	75
Abbildung 19 Nebenwirkungen IT (nicht-parallele Gruppe).....	76
Abbildung 20 Nebenwirkungen IT (parallele Gruppe)	76

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersichtstabelle deskriptiver Parameter.....	46
Tabelle 2 TNM-Klassifikation bei ED.....	49
Tabelle 3 Lymphknoten- (N1) und oder Fernmetastasen (M1) bei ED.....	51
Tabelle 4 RT-IT-Zeitpunkt.....	51
Tabelle 5 Lokale Tumorkontrolle	57
Tabelle 6 Gruppeneinteilung RT of interest	64
Tabelle 7 BED und EQD 2.....	65
Tabelle 8 Isolierter Progress Hirn oder systemisch	73
Tabelle 9 Übersicht der Nebenwirkungen	77
Tabelle 10 Übersicht der Aufteilung der Nebenwirkungen auf die Vergleichsgruppen.....	78

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Publikationen im Zusammenhang mit der Promotionsarbeit:

Trommer M, Adams A, Celik E, *et al.* Oncologic Outcome and Immune Responses of Radiotherapy with Anti-PD-1 Treatment for Brain Metastases Regarding Timing and Benefiting Subgroups. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 1240.

Trommer M, Marnitz S, Funken D, *et al.* Application of radiation therapy to brain metastases with simultaneous or sequential anti-PD-1 treatment: toxicity analysis. (*Poster-Publikation beim Kongress der "European Society for Radiotherapy and Oncology" (ESTRO) 11/2020*)