

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Prof. Dr. med. Fritz Jänicke

Inzidenz und Therapie von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Birgit Rocco
aus Henstedt-Ulzburg

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.07.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. V. Müller

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. M. Westphal

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. C. Petersen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	<u>Epidemiologie</u>	5
1.2	<u>Ätiologie</u>	5
1.3	<u>Histologie</u>	5
1.4	<u>Stadien</u>	6
1.5	<u>Therapie des Mammakarzinoms</u>	6
1.6	<u>Metastasierung</u>	6
1.7	<u>Therapie von Hirnmetastasen des Mammakarzinoms</u>	8
1.8	<u>Überleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen</u>	8
1.9	<u>Zielsetzung dieser Arbeit</u>	8
2	Material und Methoden	10
2.1	<u>Patientinnen</u>	10
2.2	<u>Subtypen des Mammakarzinoms</u>	11
2.3	<u>Statistische Methoden</u>	12
3	Ergebnisse	13
3.1	<u>Patientinnenpopulation</u>	13
3.2	<u>Therapie des Mammakarzinoms</u>	15
3.3	<u>Metastasen</u>	16
3.4	<u>Hirnmetastasen</u>	18
3.5	<u>Überleben der Patientinnen mit zerebralen Metastasen</u>	23
4	Diskussion	33
4.1	<u>Fehlerdiskussion</u>	42
5	Zusammenfassung	43
6	Abkürzungsverzeichnis	44
7	Literaturverzeichnis	45
8	Danksagung	49

9	Lebenslauf	50
10	Eidesstattliche Versicherung.....	51

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Statistisch gesehen erkrankt in Deutschland jede 8.-10. Frau in ihrem Leben an einem Mammakarzinom^{1,2}. Die Wahrscheinlichkeit an Mammakarzinom zu erkranken, nimmt mit zunehmendem Alter zu. Es ist die häufigste Todesursache für Frauen im Alter von 35-55 Jahren³.

1.2 Ätiologie

Die Ursache des Mammakarzinoms ist unbekannt. Es existieren jedoch verschiedene Risikofaktoren und auch eine genetische Komponente. Frauen mit einer Genmutation (z.B. BRCA1-&2) erkranken häufiger an einem Ovarial- und Mammakarzinom. Ebenfalls spielen Ernährung, Bewegung und Nikotinabusus eine Rolle.

Patientinnen, die eine frühe Menarche und eine späte Menopause hatten, erkranken häufiger am Mammakarzinom. Weiterhin zählen Nulliparität oder eine späte Erstgravidität und auch ein Mammakarzinom der Gegenseite zu den Risikofaktoren³.

1.3 Histologie

Die meisten Mammakarzinome werden als „not otherwise specified“ (NST) klassifiziert (85-90%). Wird die Basalmembran nicht durchbrochen, spricht man von einem ductalen Carcinoma in situ (DCIS), welches sich zu einem invasiven duktalem Karzinom entwickeln kann.

10 – 15% der Mammakarzinome entstehen aus dem Epithel der Lobuli der Mamma (LIN bzw. invasiv-lobuläres Karzinom)³.

1.4 Stadien

Das Mammakarzinom wird in verschiedene Stadien nach der TNM Klassifikation eingeteilt. Darin enthalten sind die Tumorgroße, die Anzahl der befallenen Lymphknoten und der Metastasierungsstatus².

In der in meiner Arbeit zugrundeliegenden Studie befanden sich alle Patientinnen im Stadium M1, was bedeutet, dass sie im Erkrankungsverlauf Fernmetastasen entwickelten.

1.5 Therapie des Mammakarzinoms

Die Behandlung des Mammakarzinoms unterteilt sich in verschiedene Säulen. Es ist möglich, bei der operativen Therapie eine brusterhaltende Therapie (BET) oder eine radikale Mastektomie der betroffenen Brust durchzuführen. Zusätzlich wird je nach Stadium oft noch eine Axilladisektion oder eine Sentinellymphonodektomie (SNL) durchgeführt.

Bei der BET muss immer eine Radiatio folgen, um den gleichen Heilungserfolg zu erzielen wie bei einer Mastektomie.

Außer der chirurgischen Therapie besteht noch die Möglichkeit einer Radiatio, einer Chemotherapie, einer endokrinen und einer immunologischen Therapie³.

1.6 Metastasierung

Rund 5% aller Patientinnen sind primär metastasiert (M1) und ca. 30% der initial lokal erkrankten Patientinnen erfahren im Krankheitsverlauf eine Metastasierung; am häufigsten sind ossäre, hepatische, pulmonale und zerebrale Filiae².

Das Mammakarzinom ist nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Ursache zerebraler Metastasen. 14-20% der Patientinnen mit Hirnmetastasen sind Patientinnen mit einem Mammakarzinom, wobei insgesamt 25% aller Krebspatienten Hirnmetastasen entwickeln⁴.

Es wird davon ausgegangen, dass die Zunahme der Inzidenz von zerebralen Metastasen beim metastasierten

Mammakarzinom in den letzten Jahren von 10-16%^{5,6} auf 25-34%⁷ auf die verbesserte systemische Therapie mit Kontrolle der viszeralen Metastasierung zurückzuführen ist. Aus Autopsieberichten geht hervor, dass die Inzidenz sogar noch höher liegt, da Hirnmetastasen zum Teil asymptomatisch bleiben⁸.

In den meisten Fällen gehen den Hirnmetastasen andere Fernmetastasen voraus. Nur in 1-3% der Fälle ist die zerebrale Läsion erster Ausdruck einer Metastasierung^{5,6}. Das mediane Alter für die Manifestation von cerebralen Metastasen ist 51 Jahre⁹.

Die derzeit bekannten Risikofaktoren für Hirnmetastasen durch ein Mammakarzinom sind ein junges Alter und prämenopausaler Hormonstatus bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms, Östrogenrezeptor negative Tumoren, positive Lymphknoten, eine Tumorgroße >2cm, aggressiv und entdifferenziert wachsende Tumoren, Lungenmetastasen und ein kurzer Abstand zwischen der Erstdiagnose und der Metastasierung des Mammakarzinoms^{4-6,9,10}.

Patientinnen mit einem triple negativen Primärtumor haben ein sehr hohes Risiko, cerebrale Metastasen zu entwickeln¹³. Patientinnen mit HER2 positiven Tumoren haben die höchste Inzidenz an Hirnmetastasen^{5,6}.

Hirnmetastasen verschlechtern die Lebensqualität und die Prognose der Patientinnen. Damit sind sie der limitierende Faktor für das Überleben. Derzeit sind wenige Daten zur Früherkennung vorhanden und es besteht noch kein Konsens, ob eine frühere Diagnose das Überleben verbessert^{5,7,10}. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist durch Früherkennung der Hirnmetastasen wahrscheinlich¹¹.

1.7 Therapie von Hirnmetastasen des Mammakarzinoms

Bisher gibt es noch keinen Standard bei der Therapie von Hirnmetastasen. Dadurch lassen sich Studienergebnisse schlecht vergleichen. Die Therapieoptionen beschränken sich zum jetzigen Zeitpunkt auf Bestrahlung, neurochirurgische Resektion, Chemotherapie und Hormonbehandlung. Da die Chemotherapeutika die Bluthirnschranke nur begrenzt passieren können, liegt der Erfolg einer Chemotherapie bei 50-76%⁹.

1.8 Überleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen

Die Prognosefaktoren für ein längeres Überleben sind ein gutes Therapieansprechen mit Ganzhirnbestrahlung und Resektion der Hirnmetastasen. Je niedriger die Anzahl der anderen Fernmetastasen ist, desto besser ist das Überleben¹⁴.

Das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen durch Mammakarzinom ist mit 3-5 Monaten sehr kurz^{6,9}.

Die 1-Jahres-Überlebensrate von cerebralen Metastasen liegt bei 20%^{15,16} und die Zeit von der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten von Hirnmetastasen beträgt 19-36 Monate^{6,16}. Falls die Patientinnen keine Therapie erhalten, versterben sie im Median innerhalb eines Monats an den Hirnmetastasen⁹.

1.9 Zielsetzung dieser Arbeit

Hirnmetastasen sind eine große Herausforderung in der Therapie des Mammakarzinoms. Es gibt jedoch bisher wenige Daten zu der optimalen Therapie und wenig Studien über Hirnmetastasen durch Mammakarzinom. Aufgrund der Tatsache, dass Hirnmetastasen ein limitierender Faktor in der Therapie des Mammakarzinoms, der Prognose und der Lebensqualität sind, war die Absicht dieser Analyse, existierende Prognosefaktoren zu bestätigen und Subtypen zu finden, welche ein hohes Risiko haben, Hirnmetastasen zu entwickeln. Deshalb

wurden Daten zu Therapie und Überleben des Mammakarzinoms mit zerebralen Metastasen gesammelt und ausgewertet.

Dabei stellte sich die Frage, ob der ECOG-Status ein wichtiger Prognosefaktor sein könnte, da Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand eine maximale Therapie erhalten können. Zusätzlich wurde analysiert, ob der Zeitpunkt des Auftretens und eine frühe Diagnose von Hirnmetastasen einen Effekt auf das Überleben haben könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen

Es wurden die Daten von 294 Mammakarzinom-Patientinnen retrospektiv aus Krankenakten erhoben, die zwischen Januar 2003 und Dezember 2009 in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. Das letzte Follow-up (Nachbeobachtung) war im Januar 2011. Es wurden Daten zu der Erstdiagnose von Mammakarzinom, Menopausenstatus und den klinischen und histopathologischen Parametern wie TNM-Status, Östrogenrezeptor-, Progesteronrezeptor- und HER2- Status erhoben. Außerdem wurden Informationen über Therapie, Rezidiv, Datum der Metastasierung, Progress der Krankheit und bestem Ansprechen auf die Erstlinienchemotherapie, sowie zum Todesdatum gesammelt. Das Ansprechen auf die Erstlinientherapie wurde klassifiziert als komplette und partielle Remission, stable disease/no change und Progression.

Eine Vollremission (*complete remission*) bedeutet, dass mit bildgebenden Verfahren kein Tumornachweis mehr möglich ist, sich die Symptome zurückgebildet haben und die Tumormarker normalisiert sind. Die Remission muss mindestens einen Monat anhalten.

Eine Teilremission (*partial remission*) liegt vor, wenn mindestens 50% der Tumormasse zurückgebildet sind. Gelegentlich wird in Studienprotokollen auch eine Rückbildung des Tumordurchmessers auf 50% verwendet. Die RECIST-Kriterien¹⁷ fordern eine 30%-Verminderung der Summe der größten Durchmesser aller Zielläsionen (bis zu fünf Metastasen pro Organ).

Ein stable disease wird definiert als keine Veränderung (*no change*), beziehungsweise eine Änderung der Tumormasse um weniger als 25%.

Als Progression (*progressive disease*) wird die Zunahme der Tumormasse um mehr als 25% bezeichnet oder das Auftreten neuer Krebsherde. Laut RECIST-Kriterien hat die Summe der größten Durchmesser aller Targetläsionen um mindestens 20% zugenommen¹⁸.

In unserer Studie wurden im Falle einer Diagnose von Hirnmetastasen alle Daten zur weiteren Therapie ermittelt. Hirnmetastasen wurden entweder mit Magnetresonanztomographie oder Computertomographie diagnostiziert.

2.2 Subtypen des Mammakarzinoms

Da das Mammakarzinom zunehmend mit in prognostisch unterschiedliche Untertypen¹⁹ klassifiziert wird und dies auch in der St. Gallen Consensus Konferenz von 2011²⁰ in die Risikodefinition aufgenommen wurde, haben wir unser Kollektiv anhand von histopathologischen Parametern ebenfalls in Subtypen für die statistische Auswertung unterteilt. Zur Einteilung nutzten wir den vorliegenden Östrogen-, Progesteron- und HER2- Rezeptorstatus. Hormonrezeptor positiv wurde definiert als Estrogenrezeptor positiv und/oder Progesteronrezeptor positiv. Der Primärtumor wurde als HER2-positiv (HER2+) erachtet, wenn die immunhistochemische Bewertung (IHC) einen Score von 3+ ergab oder wenn die immunhistochemische Bewertung 2+ und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) Genamplifikation (Zentromer zu Chromosom 17 Verhältnis: 2.2) zeigte.

Die drei verschiedenen Subtypen, die zur Unterteilung verwendet wurden waren triple negativ, HER2-positiv und die luminal. Auf eine Unterteilung in Luminal A- und B-Tumore wurde aufgrund fehlender bzw. nur lückenhaft vorliegender Ki-67-Werte des Primärtumors verzichtet.

Per Definition war triple negativ Hormonrezeptor-negativ und HER2-negativ. Der Subtyp HER2-positiv enthielt Patientinnen

mit HER2-positiven Tumoren unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Die luminale Gruppe verwies auf Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumoren.

2.3 Statistische Methoden

Das progressionsfreie Überleben wurde berechnet von dem Zeitpunkt der Metastasierung bis zu dem Progress unter Erstlinientherapie. Das Gesamtüberleben ergab sich aus dem Datum der Erstdiagnose, dem Auftreten von Metastasen, über die Diagnose von Hirnmetastasen bis zum Todesdatum, bzw. letztem Follow-up-Datum.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde verwendet, um kategorielle Daten zu vergleichen. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden Überlebenskurven erstellt und mit dem Log-Rank-Verfahren auf Signifikanz getestet. Prognostische Faktoren für Hirnmetastasen wurden mit Hilfe des Fine & Gray Modells (konkurrierende Risiko-Regression) untersucht. Der Einfluss von Hirnmetastasen auf den Zeitpunkt des Todes wurde mit einer Cox-Regression mit zeitabhängiger Covariate analysiert.

Unterschiede in dem p-Wert von $<0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet. Die Daten wurden mit Hilfe von Stata/MP 12.0 (StatCorp, LP, College Station, TX, USA) und PASW Statistics 18.0 von SPSS (IBM, SPSS Inc. Chicago, IL, US) ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnenpopulation

Zwischen Januar 2003 und Dezember 2009 wurden in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf 294 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom behandelt.

Ihr medianes Alter bei Erstdiagnose betrug 51 Jahre. 93 von ihnen waren primär metastasiert. 57% der Frauen waren postmenopausal und der mediane BMI lag bei 24 kg/m² (Streuungsbreite 14,9-39,7).

Etwas über die Hälfte der Patientinnen trug den Primärtumor in der linken Brust und zeigten ein invasiv duktales, entdifferenziertes Mammakarzinom. Der Hormonrezeptorstatus war bei 75% der Patientinnen positiv. 31,4% des Kollektivs entwickelten ein Rezidiv und die mediane Follow-up Zeit seit der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Datum des letzten Follow-ups betrug 76 Monate.

(Siehe Tabelle 1, Patientinnenpopulation).

Tabelle 1 Patientinnenpopulation (M0): Total: n=294

Alter		
Medianes Alter bei Erstdiagnose	51 Jahre	SB 26-84
<50	139	47%
>50	157	53 %
Lokalisation des Primärtumors		
Links	170	56,5%
Rechts	118	39,2%
Bilateral	13	4,3%
Menopausenstatus		
Prämenopausal	110	43,1%
Postmenopausal	145	56,9%
Histologie des Primärtumors		
Invasiv ductal	172	73,2%

Lobulär	41	17,4%
Andere	22	9,4%
Grading		
G1	14	5,6%
G2	110	44%
G3	126	50,4%
Hormonstatus		
HR +	180	74,7%
HR -	61	25,3%
HER2 +	70	29%
HER2-	172	71%
UICC Breast Cancer Stage		
1 (T1N0)	25	12,7%
2 (T2N0/1, T1N1, T3N0)	77	39,1%
3 (T3/4N1)	2	1%
4 (M1)	93	47,2%
Rezidiv		
Ja	95	31,4%
Nein	208	68,6%
Überleben		
Lebend	68	30,4%
Verstorben	156	69,6%
Unsicher	28	

Einen Karnofsky-Index von 100% wiesen 286 Patientinnen (94,4%) bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms auf, nur 16 Patientinnen (5,3%) einen von 80-90% und 1 Patientin (0,3%) noch darunter einen von 60-70%. Das lässt sich damit begründen, dass es den Patientinnen vor Auftreten der Metastasen körperlich in den meisten Fällen noch gut ging.

3.2 Therapie des Mammakarzinoms

Die Therapie richtete sich nach dem Metastasierungsstatus. 93 Patientinnen waren primär metastasiert.

113 Patientinnen (40,2%) erhielten eine brusterhaltende Operation, 150 Patientinnen (53,4%) eine Mastektomie und bei 18 Patientinnen (6,4%) wurde lediglich eine stanzbiopsische Sicherung des Karzinoms durchgeführt.

Ergänzend dazu wurden 65,1% dieser Patientinnen (n=136) mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt. Die verwendeten Chemotherapeutika waren Anthrazykline, Taxane und Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil (CMF). 58,9% (n=123) mit einer adjuvanten endokrinen Therapie (Tamoxifen, Aromatasehemmer) behandelt und 63,2% (n=132) der Patientinnen erhielten eine adjuvante Strahlentherapie.

HER2-positiven Patientinnen mit Metastasen wurde nach dem Jahr 2001 standardmäßig Trastuzumab (Herceptin) verabreicht. Von den primär metastasierten Patientinnen (n=93) erhielten 22,4% eine Stanzbiopsie, 28,9% eine brusterhaltende Therapie und 48,7% eine Mastektomie. Nur 9 (9,6%) wurden an der führenden Metastase operiert.

Das längste metastasenfremde Überleben hatten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom ($p < 0,001$). Patientinnen mit triple negativem Brustkrebs (n=16) lebten im Median 20 Monate, bevor Metastasen auftraten (KI 4,4-35,7). Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom (n=43) entwickelten im Median nach 31 Monaten (KI 17,6-44,4) Metastasen. 119 Patientinnen hatten einen Tumor vom luminalen Typ und lebten im Median 77,8 Monate (KI 61,2-94,4), bis Metastasen auftraten.

3.3 Metastasen

Die Grundgesamtheit dieser Analyse, das heißt alle 294 Patientinnen, entwickelten Metastasen. Die Diagnose der Metastasierung wurde im Median im Alter von 58 Jahren gestellt. Bei den Patientinnen, welche nicht primär metastasiert waren vergingen im Median 65 Monate seit der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zur Metastasierung. Die Zeit bis zu einem Progress lag im Median bei 14 Monaten. Die meisten Patientinnen entwickelten ossäre Metastasen. (Siehe Tabelle 2, metastasierte Patientinnen).

Tabelle 2 (metastasierte Patientinnen):

Metastasen bei Erstdiagnose		
M0	209	69,2%
M1	93	30,8%
Medianes Alter bei	58 Jahre	SB 30-88
Metastasierung		
Zeit bis Metastasen (ohne M1)	65,02 Monate im Median	SB 2-329
Progressionsfreies Intervall	14,2 Monate im Median	SB 0-256
Lokalisierung der führenden Metastase		
Ossär	155	51,2%
Hepatisch	54	17,8%
Pulmonal	50	16,5%
Lokoregionär	15	5%
Andere	14	4,5%
Kutan	12	4%
Cerebral	3	1%

Jede Patientin erhielt eine systemische Therapie. 191 Patientinnen (62,8%) erhielten eine Chemotherapie. Es wurden in absteigender Häufigkeit Taxane, Vinorelbine, Anthracycline, Capecitabine und Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluoruracil (CMF) verwendet. 162 Patientinnen (53,3%) bekamen eine palliative endokrine Therapie. Es wurden in absteigender Häufigkeit Aromatasehemmer, Tamoxifen und GnRH-Analoga gegeben. 79 Patientinnen (26%) hatten eine Therapie mit Trastuzumab, Bevacizumab oder Lapatinib in absteigender Häufigkeit.

Bei insgesamt 238 Patientinnen wurde ein Therapieansprechen auf die Erstlinientherapie dokumentiert. 6,3% hatten eine komplette Remission, 35,7% hatten eine partielle Remission, 34,9% erlebten ein stable disease und 23,1% entwickelten eine Progression.

92,7% des Kollektivs (n=248) zeigten im Beobachtungszeitraum einen Progress. Nur 18 Patientinnen (7.3%) hatten keine progrediente Krankheit.

Da ein Unterschied im Überleben der Patientinnen mit verschiedenem Hormonrezeptorstatus auffiel, wurden die Subtypen der Patientinnen genauer analysiert. Im Gesamtkollektiv hatten die meisten Patientinnen einen Tumor der luminalen Gruppe (Hormonrezeptor positiv). Die Patientinnen, die Hirnmetastasen entwickelten, hatten meistens einen HER2-positiven Rezeptorstatus. (Siehe Tabelle 3, Subtypen).

Tabelle 3 (Subtypen):

Subtypen	Gesamtkollektiv	Hirnmetastasen
Luminal	180 (64.3%)	16 (16.4%)
HER2 +	70 (25%)	30 (29.1%)
Triple neg.	30 (10.7%)	9 (14.5%)
Total	294 (100%)	62 (100%)

Die Zeitspanne bis zum Progress unterschied sich signifikant zwischen den Subtypen ($p < 0,001$). Das längste progressionsfreie Intervall der metastasierten Erkrankung hatten Patientinnen mit lumbalem Mammakarzinom. (16,2 Monate im Median). Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs entwickelten im Median nach 15,4 Monaten einen Progress. Triple negative Patientinnen ($n=26$) erlebten nach 6,1 Monaten im Median einen Progress.

3.4 Hirnmetastasen

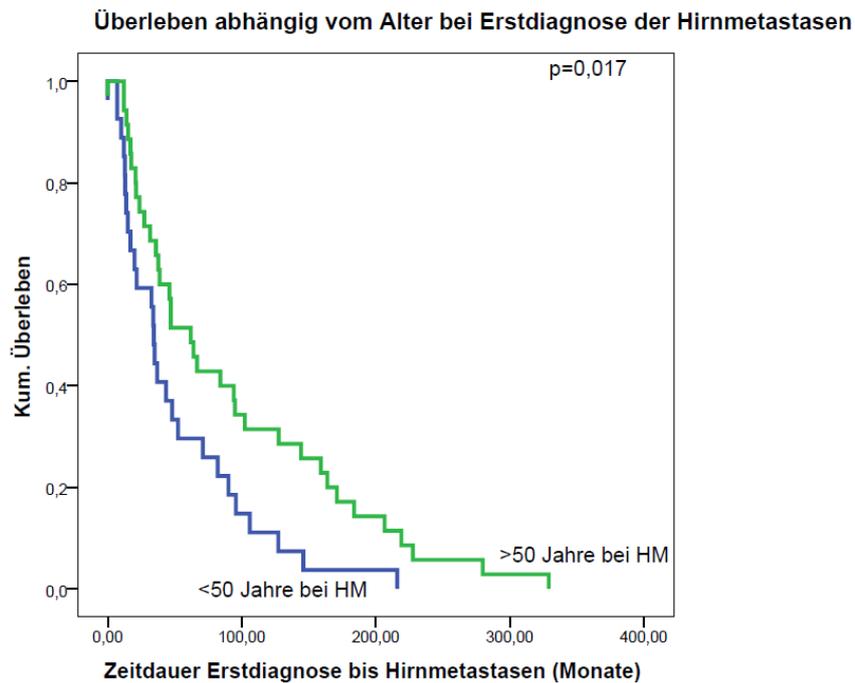
21,1% ($n=62$) der Patientinnen entwickelten Hirnmetastasen. 1/3 der Metastasen wurde mit Hilfe von Magnetresonanztomographie und 2/3 mit Computertomographie diagnostiziert. Nur 1% hatte Hirnmetastasen als Erstmanifestation der mammakarzinombedingten Metastasen. 20% der Patientinnen hatten eine singuläre Hirnmetastase. 23% entwickelten 2 Hirnmetastasen und 57% der Patientinnen entwickelten 3 und mehr zerebrale Metastasen.

Die Zeit seit der Erstdiagnose des Mammakarzinoms (M_0) bis zu den Hirnmetastasen ($n=62$) war im Median 44,75 Monate (Streuungsbreite 0-329, Mittelwert 74,6).

Das mediane Alter bei der Diagnosestellung von Hirnmetastasen war 51 Jahre (Streuungsbreite 33-75). 56,5% ($n=35$) der Patientinnen mit cerebralen Metastasen waren 50 Jahre oder älter und 43,5% ($n=27$) waren jünger als 50 Jahre bei der Diagnosestellung der Hirnmetastasen.

Es gab einen signifikanten Unterschied im Überleben ($p= 0,017$) zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Patientinnen, die Hirnmetastasen im Alter von 50 Jahren oder älter entwickelten, lebten länger als Patientinnen, welche in jüngeren Jahren an Hirnmetastasen erkrankten. (Siehe Grafik 1, Überleben abhängig vom Alter bei Erstdiagnose von Hirnmetastasen).

Grafik 1:



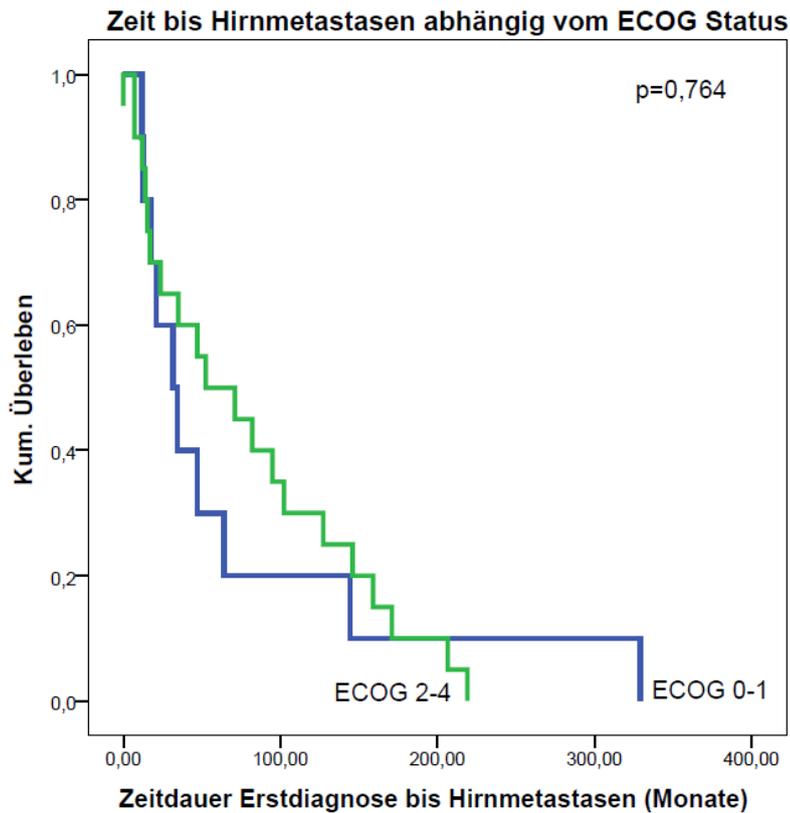
Ein prämenopausaler Hormonstatus bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms war in einer univariaten Analyse mit cerebralen Metastasen assoziiert ($p < 0,001$). Ebenso konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem HER2-positivem Hormonrezeptorstatus signifikant häufiger Hirnmetastasen bekamen. Zudem war das Risiko für Hirnmetastasen signifikant erhöht, wenn Patientinnen bei dem Auftreten von Metastasen jünger waren. Das Grading des Primärtumors war kein prädiktiver Faktor für das Auftreten von Hirnmetastasen. (Siehe Tabelle 5, Risikofaktoren für Hirnmetastasen).

Tabelle 5 (Risikofaktoren für Hirnmetastasen):

Parameter		Hirnmetastase n (%)	Keine Hirn- metastase n (%)	p-Wert
HER2	Negativ	19 (40%)	142 (79%)	<0,001
	Positiv	29 (60%)	38 (21%)	
Grading	G1-G2	19 (38,8%)	101 (52,1%)	0,096
	G3	30 (61,2%)	93 (47,9%)	
Estrogen- rezeptor	Positiv	28 (48%)	163 (75%)	<0,001
	Negativ	30 (52%)	54 (25%)	
HR/HER2 Status	Triple negativ	9 (16%)	20 (9%)	<0,001
	Luminal	16 (29%)	156 (72%)	
	HER2+	30 (55%)	40 (19%)	
Meno- pausaler Status	Prämeno pausal	35 (68,6%)	70 (36,1%)	<0,001
	Postmeno pausal	16 (31,4%)	124 (63,9%)	
Alter bei Metastase- rung	Median	50 Jahre	60 Jahre	<0,001

66,67% (n=20) der Patientinnen hatten einen guten Karnofsky-Index (ECOG Status 0 und 1) bei der Erstdiagnose von Hirnmetastasen. Allerdings hatte ein guter Karnofsky-Index keinen Einfluss auf verlängertes Gesamtüberleben bzw. Überleben bis zum Auftreten von Hirnmetastasen (p=n.s.) (Siehe Grafik 2, Zeit bis Hirnmetastasen abhängig von ECOG Status).

Grafik 2:



Die Zeitspanne seit dem Auftreten der Metastasen bis zu der Diagnose der cerebralen Metastasen lag im Median bei 16,6 Monaten. 25% der Patientinnen entwickelten nach 7,7 Monaten Hirnmetastasen. 50% zeigten nach 16,6 Monaten zerebrale Metastasen. (Siehe Tabelle 4, Zeit von Metastase bis Hirnmetastase).

Tabelle 4 (Zeit von Metastasen bis Hirnmetastasen):

Subtypen	25. Perzentile	Zeit (Monate) Metastasen Hirnmetastasen Median / 50. Perzentile	von 75. bis Perzentile im
luminal	13,77	24,97	57,26
HER2 +	9,7	16,1	37,6
Triple neg.	3,1	7,1	11,5
Total	7,7	16,6	47,1

Patientinnen, die bei der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms prämenopausal waren, hatten im Vergleich zu postmenopausalen Frauen ein 3,88-fach höheres Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln (KI 2,00-7,5, $p < 0,001$).

Patientinnen, die bei Erstdiagnose ≤ 50 Jahre alt waren, hatten ein 2,47-fach höheres Risiko (KI 1,38-4,43, $P = 0,002$), Hirnmetastasen zu erleben, verglichen mit Patientinnen die bei der Erstdiagnose älter als 50 Jahre waren.

Patientinnen mit einem triple negativen Tumor hatten ein 4,39-fach höheres Risiko, cerebrale Metastasen zu erleben, als Patientinnen des luminalen Subtyps (KI 1,714-11,232; $p = 0,002$). Bei HER2-positiven Patientinnen war das Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln, im Vergleich zu dem luminalen Subtyp um den Faktor 7,312 erhöht (KI 3,634-14,713; $p < 0,001$).

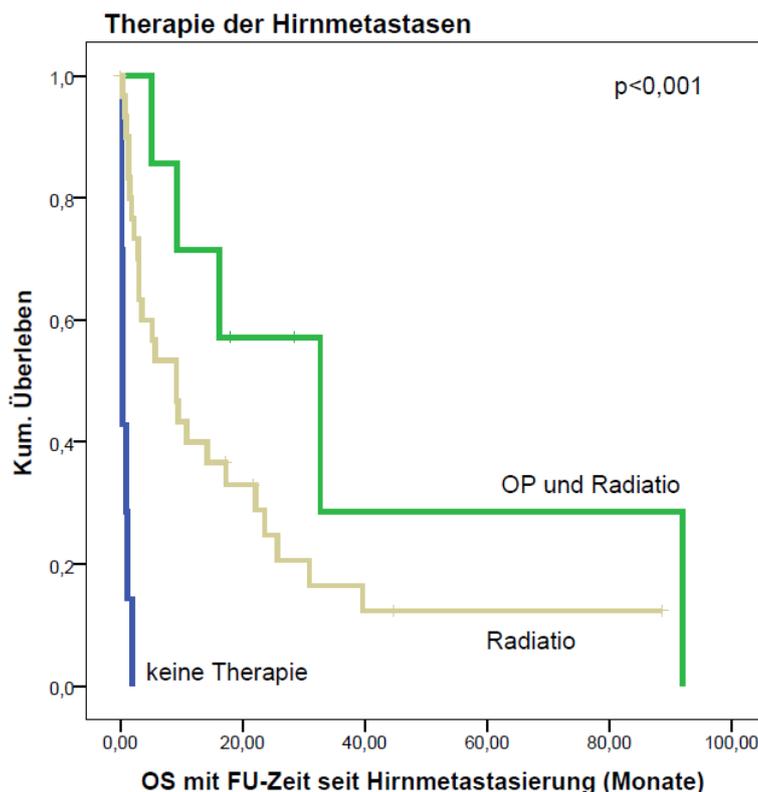
Vergleich	Odds Ratio	KI	P
Prämenopausal zu postmenopausal	3,88	2,00-7,5,	$p < 0,001$
≤ 50 Jahre bei ED zu > 50 Jahre	2,47	1,38-4,43	$P = 0,002$
Triple negativ zu luminal	4,39	1,714-11,232	$p = 0,002$
HER2 positiv zu luminal	7,312	3,634-14,713	$p < 0,001$

3.5 Überleben der Patientinnen mit zerebralen Metastasen

Patientinnen mit Hirnmetastasen wurden mit Operation, Bestrahlung und Chemotherapie behandelt. Das mediane Überleben aller Patientinnen mit Hirnmetastasen (n=62) war 5,68 Monate (KI 0-91,9). 25% der Patientinnen lebten länger als 19 Monate (75. Perzentile), zwei sogar länger als 7 Jahre (89 und 92 Monate).

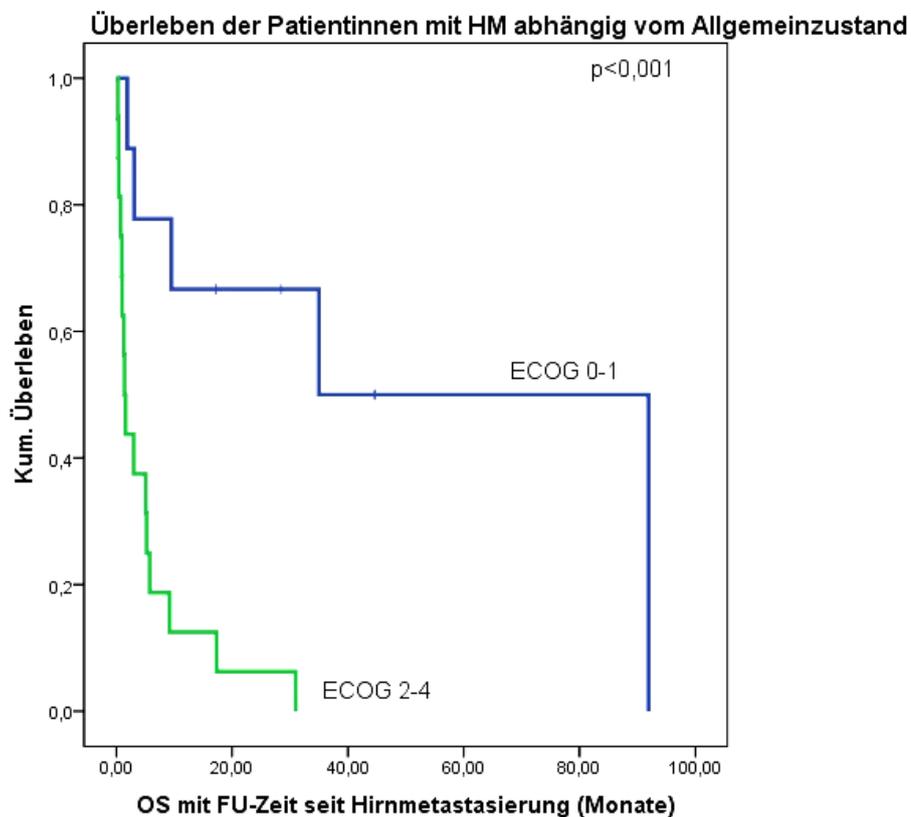
Es konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Therapie und dem Überleben der Hirnmetastasen gefunden werden (n=45). Das Gesamtüberleben der Patientinnen, bei denen die Therapie bekannt war, lag im Median bei 5,782 Monaten (KI 0-11,91). Patientinnen, die bestrahlt und operiert wurden (n=7) lebten im Median 32,72 Monate (KI 7,54-57,91). Die Patientinnen, die nur bestrahlt wurden (n=31), lebten im Median 9,17 Monate (KI 3,39-14,94). Das kürzeste Überleben (Median 0,427 Monate, KI 0,26-0,59) hatten die Patientinnen (n=7), welche nur noch bestmöglich unterstützende Pflege („best supportive care“) erhielten. (Siehe Grafik 3, Therapie der Hirnmetastasen).

Grafik 3:



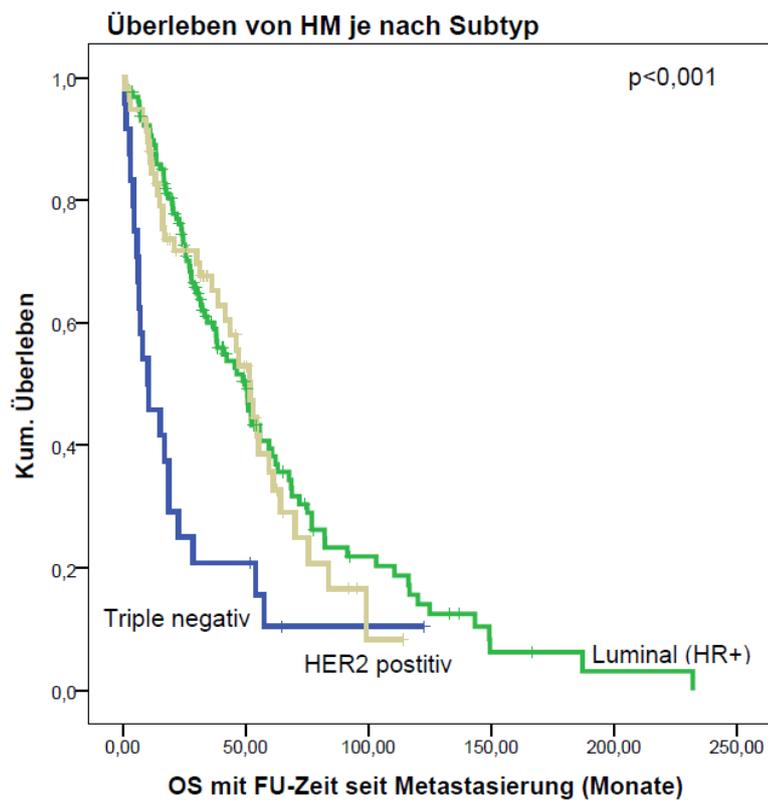
Der Allgemeinzustand war ein prädiktiver Faktor für ein verlängertes Überleben nach der Diagnose der Hirnmetastasen. Patientinnen mit einem Karnofsky-Index von 70-100% (ECOG 0-1) lebten mit 35 Monaten im Median (n= 9; KI 0-80,1) signifikant ($p < 0,001$) länger als Patientinnen mit einem Karnofsky-Index von 10-60% (ECOG 2-4), die im Median noch 1,4 Monate (n=16; KI 0,833-1,992) nach der Diagnose der Hirnmetastasen lebten (Siehe Grafik 4, Überleben der Patientinnen mit Hirnmetastasen abhängig vom Allgemeinzustand).

Grafik 4:



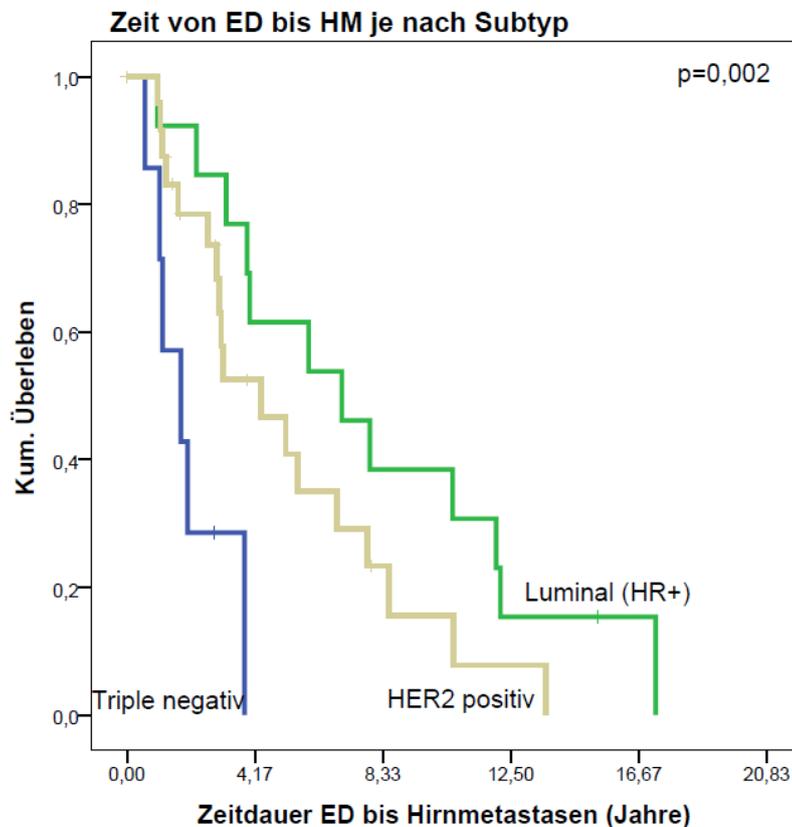
Es gab keinen signifikanten ($p=0,091$) Unterschied im Überleben zwischen den Subtypen seit der Diagnose der Hirnmetastasen. Das Überleben von Hirnmetastasen seit dem Zeitpunkt der ersten Metastasierung war signifikant ($P<0,001$) länger für Patientinnen der luminalen Gruppe ($n=129$, Median 50,23, KI 38,91-61,56) und für HER2-positive Patientinnen ($n=58$, Median 51,94, KI 42,73-61,16), verglichen mit triple negativen Patientinnen ($n=24$, Median 10,32 KI 0,38-20,25). Insgesamt lebten die Patientinnen 46,3 Monate im Median (Siehe Grafik 5, Überleben von Hirnmetastasen je nach Subtyp).

Grafik 5:



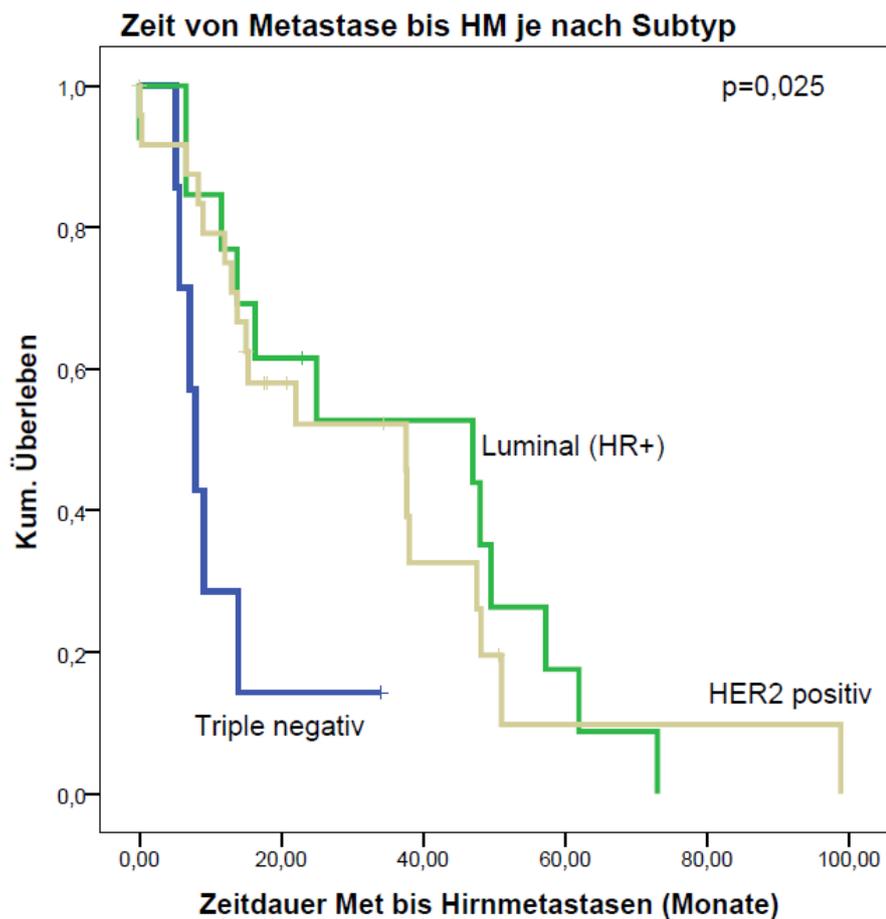
Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs hatten das signifikant ($p=0,002$) längste hirnmetastasenfreie Intervall. Seit der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug es bei der luminalen Subtypgruppe ($n=13$) im Median 83,98 Monate (KI 28,88-139,07). Bei dem HER2-positivem Subtyp ($n=25$) dauerte es dagegen im Median 52,5 Monate (KI 19,596-85,41) und Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom ($n=7$) entwickelten nach 21,13 Monaten im Median (KI 2,7-39,6) Hirnmetastasen. Die Zeit von Erstdiagnose bis Hirnmetastasen, ungeachtet der Subtypen, betrug im Median 48 Monate (KI 21,6-74,4). (Siehe Grafik 6 Zeit von Erstdiagnose bis Hirnmetastasen je nach Subtyp, in Jahren dargestellt).

Grafik 6:



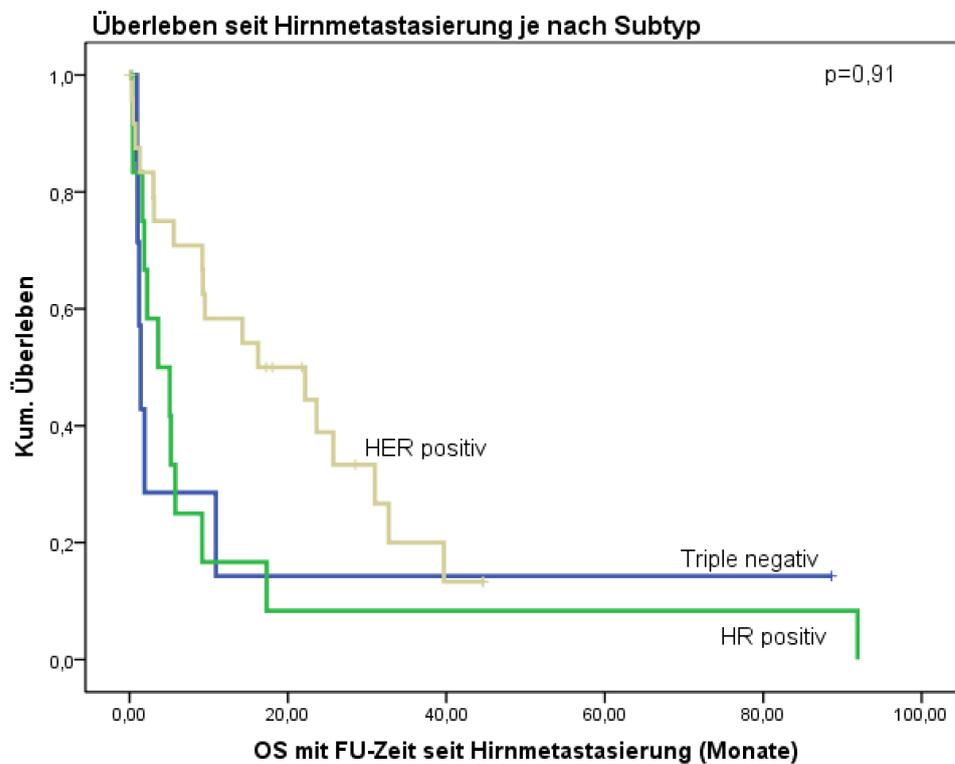
Die Zeit seit der Metastasierung bis zum Auftreten von Hirnmetastasen war bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen signifikant ($p=0,025$) am längsten. Sie betrug bei Patientinnen des luminalen Subtyps ($n=13$) im Median 46,98 Monate (KI 0-95,76). Bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom ($n=25$) betrug sie im Median 37,59 Monate (KI 11,67-63,5). Die triple negativen Patientinnen ($n=7$) lebten seit der Metastasierung mit 7,95 Monate im Median am kürzesten hirnmetastasenfrei (KI 5,76-10,1). (Siehe Grafik 7, Zeit von Metastase bis Hirnmetastase je nach Subtyp).

Grafik 7:



Das Überleben seit dem Auftreten von cerebralen Metastasen war nicht signifikant länger bei einem bestimmten Subtyp ($p=0,91$). Es gab jedoch eine Tendenz: Die triple negativen Patientinnen lebten im Median noch 1,4 Monate (CI 0,9-1,9), wohingegen die HER2-positiven 16,2 Monate im Median lebten (CI 0-34,45). Die Hormonrezeptor-positiven lagen mit 3,614 Monaten im Median (CI 0-8,47) dazwischen. (Siehe Grafik 8 Überleben seit Hirnmetastasierung je nach Subtyp).

Grafik 8:

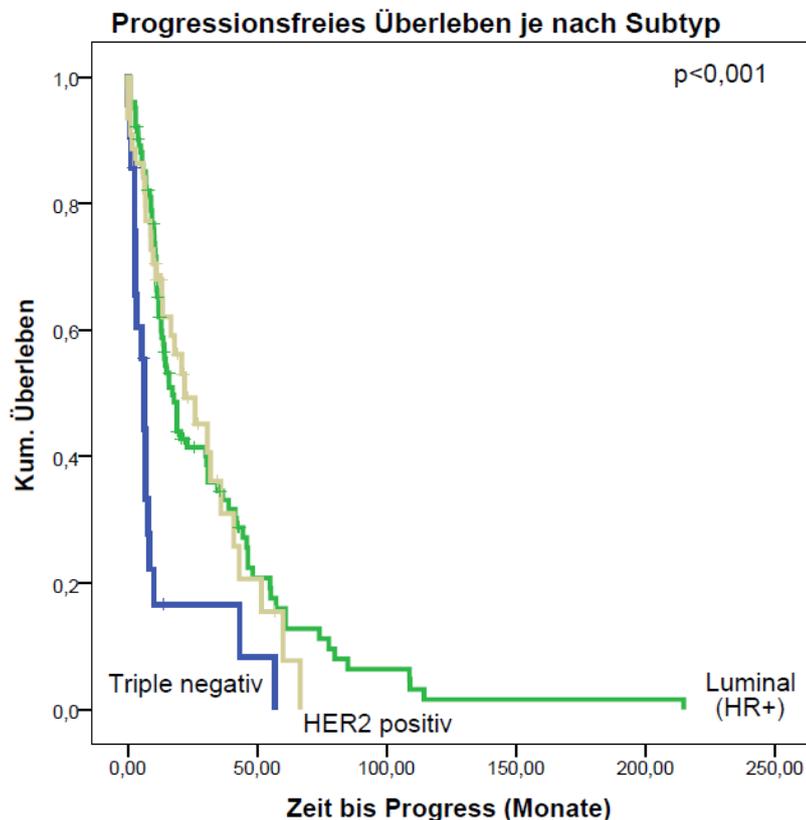


Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Primärtumor im Vergleich zu beiden anderen Untergruppen ($p < 0,001$) das kürzeste progressionfreie Überleben und Gesamtüberleben seit dem Auftreten der Metastasierung hatten (PFS $n = 21$; Median 6,37; KI 4,3-8,4; OS Median 10,32; KI 0,38-20,12). Im Vergleich dazu hatten Patientinnen mit HER2- positivem Primärtumor ($n = 44$) das längste progressionsfreie Intervall (Median 22,01 Monate; KI 8,6-35,4) und Gesamtüberleben (Median 51,9 Monaten, KI 42,7-61,2).

Patientinnen mit luminalem Primärtumor liegen mit dem progressionsfreien Intervall ($n = 102$; Median 17,3; KI 13,1-21,6) und dem Überleben seit der Metastasierung (Median 20,23; KI 38,9-61,6) ungefähr so wie HER2-positiven Patientinnen.

(Siehe Grafik 9 Progressionsfreies Überleben seit Metastasierung je nach Subtyp).

Grafik 9:



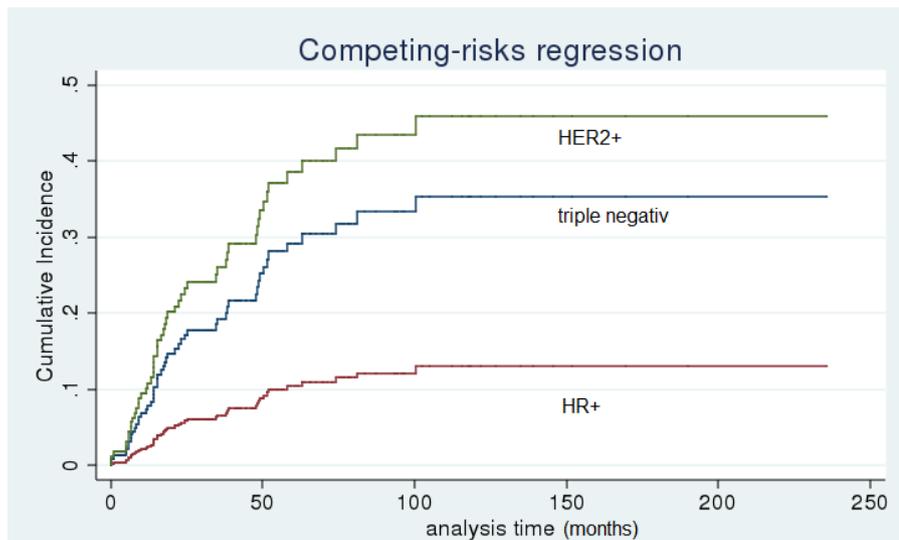
Bei Patientinnen, die bereits ein metastasiertes Mammakarzinom haben, ist der Tod das konkurrierende Ereignis zu dem Auftreten von Hirnmetastasen.

In einer konkurrierenden Risiko-Regression wurde der Einfluss von Alter und Subtypen auf die Zeit seit der Metastase bis zu Hirnmetastasen, unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Tod, betrachtet.

Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom haben im Vergleich zu Patientinnen der luminalen Gruppe (HR pos.) ein um 212% (Faktor 3.12) signifikant erhöhtes Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln (SHR 3,12; KI 1.25-7,75; $p=0.014$).

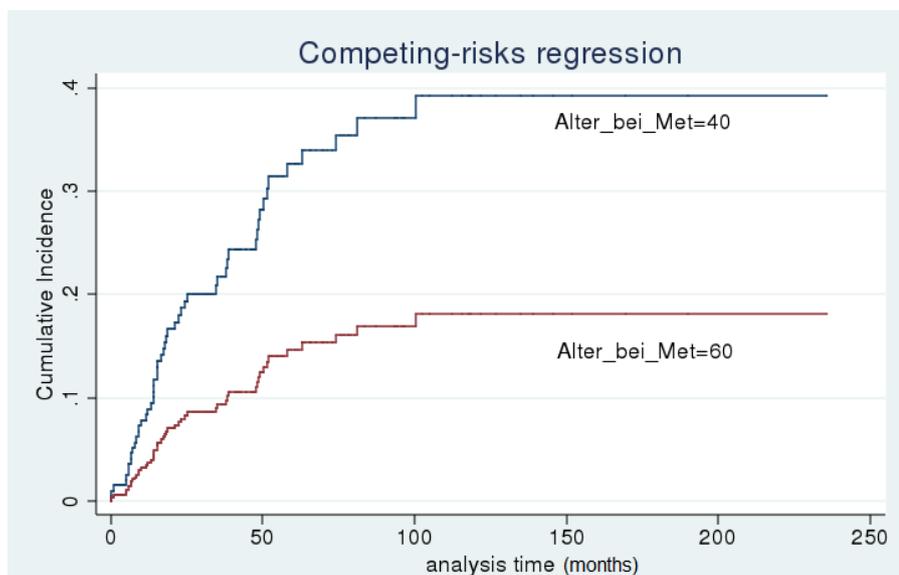
Ein noch höheres Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln, haben Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Vergleich zu Patientinnen der luminalen Gruppe (HR pos.). Es ist ein um den Faktor 4,404 (340%) signifikant erhöhtes Risiko (SHR 4,404; KI 2,322-8,351; $p<0,001$). (Siehe Grafik 10).

Grafik 10: HR+ (rot) geringstes Risiko, HER2+ (grün) höchstes Risiko, triple neg. (blau) mittleres Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln.



Patientinnen, die bei der Erstdiagnose von Metastasen 60 Jahre alt waren, hatten ein um den Faktor 0,955 signifikant ($P < 0,001$) erniedrigtes Risiko, Hirnmetastasen zu bekommen, als Patientinnen, die 40 Jahre alt waren. (SHR 0,9554004; KI 0,9322-0,9791). Die Patientinnen, die später erkrankten, verstarben eher, als dass sie Hirnmetastasen bekamen.

Grafik 11: Altersabhängiges Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen



In einer zeitabhängigen Cox-Regression wurde die Zeit seit der Metastase bis zum Tod mit Hirnmetastasen unter Berücksichtigung von Subtypen und Alter betrachtet.

Das Alter bei der Metastasierung war in diesem Kontext nicht signifikant ($p=0.19$).

Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom hatten im Vergleich zum luminalen Subtyp (HR pos.) eine um den Faktor 1,833 erhöhte Wahrscheinlichkeit, Hirnmetastasen in der Zeit bis zum Tod zu entwickeln (Signifikant $p=0,028$; KI 1,067-3,148).

HER2 positive-Patientinnen hatten im Vergleich zu luminalen (HR pos.) Patientinnen eine um den Faktor 0,809 geringere Wahrscheinlichkeit Hirnmetastasen zu erleben (nicht signifikant $p= 0,376$).

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups waren 156 Patientinnen (69,6%) gestorben. Die mediane Follow-up-Zeit seit der Erstdiagnose von Mammakarzinom war 73 Monate (Streuungsbreite 0,5-433, Mittelwert 98).

4 Diskussion

Trotz der Verbesserung der Therapiemöglichkeiten des metastasierten Mammakarzinoms mit multimodalen Therapieoptionen, welche operative Verfahren sowie systemische Therapieschritte beinhalten, bleibt die Prognose für Patientinnen mit Hirnmetastasen sehr schlecht. Deshalb ist es wichtig, gerade für diese Gruppe von Patientinnen Risikofaktoren zu identifizieren und prognostische Faktoren für den weiteren Krankheitsverlauf zu bestimmen.

In vorhergegangenen Studien wurden viele verschiedene Risikofaktoren für Hirnmetastasen dargestellt. Le Scodan beschreibt als Prognosefaktoren für Hirnmetastasen den Karnofsky-Performance-Score, das Alter, eine Therapie mit Trastuzumab, das Grading des Tumors nach Scarff-Bloom-Richardson²¹, und die Lymphozytenzahl im Blut²².

In weiteren Studien stellten sich ein junges Alter, ein negativer Östrogenrezeptorstatus und eine HER2-Positivität als Risikofaktor für Hirnmetastasen heraus⁵.

Andere Autoren brachten das Auftreten von cerebralen Metastasen unter anderem mit großen Primärtumoren, positiven Lymphknoten und schon existenten pulmonalen, hepatischen oder ossären Metastasen in Verbindung⁷.

Diese Faktoren wurden in verschiedenen Studien beschrieben¹⁰. Allerdings sind die Ergebnisse nicht immer identisch. Einige Studien berichten widersprüchliche Ergebnisse. So schreiben Heitz et al., dass ein primär kleiner, duktaler Tumor das Risiko erhöht.¹² Pestalozzi¹⁰ stellte fest, dass große Primärtumoren ein prädiktiver Faktor für Hirnmetastasen sind.

In unserer Untersuchung konnten wir Risikofaktoren bestätigen. Junges Alter, prämenopausaler Hormonstatus, Östrogenrezeptor-Negativität sowie HER2-Positivität waren mit dem Auftreten von Hirnmetastasen assoziiert. Das Grading war im Gegensatz zu Le Scodans²² Ergebnissen in unserer Patientinnenkohorte nicht signifikant mit dem Auftreten von cerebralen Metastasen in Verbindung zu bringen. Zudem konnten wir eine Korrelation zwischen HER2-positivem sowie triple-negativem Subtyp des Mammakarzinoms und dem Auftreten von Hirnmetastasen feststellen.

HER2-positive Patientinnen haben ohne zielgerichtete Therapie gegen HER2 eine schlechtere Prognose²³, die jedoch mit der Gabe von Trastuzumab und neueren Therapieansätzen verbessert werden kann.

Das Auftreten von cerebralen Metastasen ist unter HER2-positiven Patientinnen höher^{21,24}. Ein Erklärungsansatz ist, dass diese Patientinnen dank Trastuzumab länger überleben, und Hirnmetastasen damit erst die Chance haben zu entstehen.

Hinzu kommt, dass Trastuzumab die Blut-Hirn-Schranke schlecht durchdringen kann, und sich die malignen Zellen weiter im Cerebrum ausbreiten können, jedoch im restlichen Körper bekämpft werden^{14,25}.

Weitere Studien befassten sich mit der Problematik der Bluthirnschranke, und wie man diese umgehen kann²⁶. Es wird die Möglichkeit dargestellt, Trastuzumab direkt intrathekal zu verabreichen²⁷ oder Phosphodiesterase-5-Hemmer mit Trastuzumab zu kombinieren, wodurch die Aufnahme der Substanz ins Cerebrum verbessert wird^{28,29}.

Sind jedoch cerebrale Metastasen aufgetreten, scheint die Bluthirnschranke durchlässig zu werden, weshalb eine weitere Therapie mit Trastuzumab sinnvoll ist und das Leben verlängern kann^{26,31}.

In einer Studie von Braccini et al³² war das Gesamtüberleben im Trend besser, wenn die Patientinnen HER2-positiv waren. Auch

das ist wahrscheinlich auf die Therapie mit Trastuzumab zurückzuführen. Zudem ergab die Studie, dass diese Therapie durch zusätzliche Lapatinibgabe das Überleben noch weiter verlängerte.

Fromm et al ²¹ fanden heraus, dass das Leben nach Auftreten von Hirnmetastasen mit einer systemischen Palliativtherapie verlängert werden kann.

In der hier vorgestellten Studie wurden im Gegensatz zu unserer Studie nur Patienten mit Hirnmetastasen durch Mammakarzinom untersucht. 41% der Patientinnen waren HER2 positiv, welches unsere Theorie bestätigt, dass HER2 Positivität ein Risikofaktor für cerebrale Metastasen ist, da etwa 20% aller Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom HER2 neu überexprimieren. Die Patientinnen in o.g. Studie hatten allerdings ein längeres progressionsfreies Intervall von 23 Monaten als unsere Patientinnen, welche nach 14,2 Monaten im Median einen Progress erlebten. Das Gesamtüberleben bei Fromm et al lag bei 59 Monaten seit Auftreten der Metastasierung. Bei uns war es mit 43 Monaten im Median kürzer. Auch wir sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die Patientinnen, welche mit Chemo- oder Immuntherapie behandelt werden, länger leben.

In der vorliegenden Studie lag die Zeitspanne zwischen der Metastasierung extrakraniell und der Hirnmetastasierung im Median bei 16,6 Monaten. 25% der Patientinnen entwickelten schon nach 7,7 Monaten Hirnmetastasen. 50% zeigten nach 16,6 Monaten Hirnmetastasen. Deshalb könnte ein Screening in den ersten 17 Monaten nach der Diagnosestellung der Metastasierung des Mammakarzinoms bei Risikopatientinnen sinnvoll sein. Etwa die Hälfte der Patientinnen, die Hirnmetastasen bekommen, könnte potentiell von einer Früherkennung in diesem Zeitraum profitieren, sofern ein Vorteil hierdurch entsteht. Denn möglicherweise haben diese Patientinnen, bei denen die Hirnmetastasen früh entdeckt

werden, einen Vorteil, da sie eine gezielte Therapie erhalten können bevor Symptome auftreten.

Einige andere Autoren halten ein Screening für Patientinnen mit hohem Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln, wie z.B. Patientinnen mit triple negativem Brustkrebs, ebenfalls für sinnvoll^{13,14,21}.

Es gab auch Studien, welche kein Hochrisikokollektiv identifizieren konnten, und so die Suche nach cerebralen Metastasen für nicht gerechtfertigt hielten¹⁰.

Aus dem Kollektiv der metastasierten Patientinnen mit Mammakarzinom dieser Studie entwickelten 21,1% (n= 62) cerebrale Metastasen. Dieser Wert liegt im Mittelbereich verglichen mit anderen Studien. Heitz et al beschrieben mit 10,5% an Hirnmetastasen durch Mammakarzinom erkrankten weniger Patientinnen¹². Eine andere Studie ergab, dass 33% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom cerebrale Metastasen entwickeln³³.

Die Zeit seit der Metastasierung bis zum Auftreten der cerebralen Metastasen unterschied sich in unserer Studie je nach Subtyp.

Die Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom bildeten in wesentlich kürzerer Zeit Hirnmetastasen als Patientinnen der anderen Gruppen. Das bestätigte sich auch in einer anderen Studie. Ahn et al³⁴ untersuchten retrospektiv 189 Patientinnen und stellten fest, dass die triple negativen Patientinnen und die HER2-positiven Patientinnen, welche nicht mit Trastuzumab behandelt wurden, eine signifikant kürzere Zeit vom metastasierten Mammakarzinom bis zur Entwicklung von cerebralen Metastasen hatten. In der erwähnten Studie entwickelten die Hormonrezeptor-positiven bzw. HER2-negative Patientinnen nach im Median 17,5 Monaten cerebrale Metastasen. In unserer Studie lag die Zeit im Median bei 24,97 Monaten. Die HER2-positiven Patientinnen, welche mit Trastuzumab behandelt wurden, hatten in der Studie von Ahn et

al. 13,7 Monate bis zum Auftreten von Hirnmetastasen. Bei uns lag die Zeit mit 16,1 Monaten im Median etwas höher.

HER2-positive Patientinnen, die nicht mit Trastuzumab behandelt wurden, entwickelten schon nach 5,8 Monaten im Median Hirnmetastasen.

Die triple negativen Patientinnen hatten in der Erhebung von Ahn et al. nach 2,9 Monaten im Median cerebrale Metastasen. In unserer Studie lag die Zeit mit 7,1 Monaten deutlich darüber.

Ahn et al schlägt abschließend ein Screening für die Risikogruppen, v.a. HER2-positive Patientinnen ohne Trastuzumabtherapie und triple negative Patientinnen, vor.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir das Überleben seit dem Auftreten von Hirnmetastasen. Im Vergleich mit anderen Studien zeigte sich, dass die Patientinnen in unserer Studie im Median etwas kürzer lebten als in anderen Studien. Allerdings gibt es zahlreiche Faktoren, die das Überleben beeinflussen, unter anderem auch die extracerebralen Metastasen¹⁴.

Das mediane Gesamtüberleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen war in unserer Studie mit 5,68 Monaten (KI 0-91,9) kürzer als in der Studie von Braccini et al (8,9 Monate im Median)³², in der 250 Patientinnen mit cerebralen Metastasen untersucht wurden.

Bartsch et al beschrieben ein medianes Überleben ab Hirnmetastasierung von 7 Monaten¹⁴, ebenso wie Le Scodan et al (7,4 Monate)²².

Es liegen auch Studien vor, in denen das mediane Überleben von cerebralen Metastasen unter unserem lag. In der Studie von Saip et al z.B. lag es bei 2 Monaten⁷ und bei Heitz et al bei 3,5 Monaten¹².

Das Überleben von Hirnmetastasierten ohne Therapie lag in unserer Studie bei 0,4 Monaten. In anderen Studien lebten die Patientinnen noch 1,2 Monate³⁵.

Die erhöhte Inzidenz von zerebralen Metastasen bei triple negativen Patientinnen ist bekannt³⁶. Die Patientinnen können

aufgrund der Tumorentität weder mit Antikörpern noch mit Hormonen behandelt werden. Dadurch sind die Therapiemöglichkeiten auf Strahlentherapie und Chemotherapie beschränkt. Diese Herausforderung in der Therapie ist eine der möglichen Erklärungen für die schlechte Prognose dieser Patientinnengruppe¹³.

Doch auch eine Chemotherapie kann bei Patientinnen mit cerebralen Metastasen die Progression aufhalten, das Überleben verlängern und die extrakranielle Krankheit lindern^{32,37-40}.

Eine Studie zum Überleben von Hines et al ⁴¹ ergab ebenfalls, dass die Überlebenszeiten für Patientinnen mit triple negativem Rezeptorstatus kürzer waren.

Die Studie untersuchte 118 Patientinnen mit Hirnmetastasen durch Mammakarzinom und ergab für triple negative Patientinnen eine Überlebenszeit von 26 Monaten im Gegensatz zu 49 Monaten für nicht triple negative Patientinnen. Auch in unserer Studie lag die Überlebenszeit allerdings seit der Metastasierung für triple negative Patientinnen im Median bei 10 Monaten. Die nicht triple negativen Patientinnen dagegen lebten im Median 50 Monate.

Hines et al kam zu dem Ergebnis, dass triple negative Patientinnen schneller Metastasen als auch Hirnmetastasen entwickelten. Auch starben triple negative Patientinnen schneller an cerebralen Metastasen als die anderen Patientinnen.

In unserer Studie entwickelten triple negative Patientinnen nach im Median 20 Monaten Metastasen im Gegensatz zu Hormonrezeptor- positiven Patientinnen, welche erst nach 77,8 Monaten im Median Metastasen bildeten.

Die Zeit seit der Mammakarzinom-Metastasierung bis zur Hirnmetastasierung war je nach Subtyp unterschiedlich lang in unserer Studie. Die Zeit von den Metastasen bis zum Auftreten von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-

positivem Status (Median 25 Monate) war länger als bei HER2-positiven Patientinnen (16 Monate).

Fromm et al ²¹ fanden keinen Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von cerebralen Metastasen zwischen Patientinnen mit Hormonrezeptor- oder HER2-positivem Status.

In der vorliegenden Studie konnte bei den verschiedenen Subtypen kein Unterschied im Überleben seit der Hirnmetastasierung festgestellt werden (siehe Grafik 8), allerdings seit dem Auftreten von Metastasen generell (siehe Grafik 5). Das liegt vermutlich daran, dass die Anzahl der Patientinnen, die Hirnmetastasen entwickelten, relativ klein war (n=62).

Die Studie von Le Scodan et al ⁴² behandelt ebenfalls das Thema des Überlebens mit Hirnmetastasen durch Mammakarzinom. In der besagten Studie hatten alle Patientinnen eine Ganzhirnbestrahlung, in unserer Studie war die Therapie heterogener.

Le Scodan et al fanden heraus, dass Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom und einer Trastuzumab-Therapie am längsten überlebten (19,5 Monate im Median).

In die Gruppe mit dem schlechtesten Überleben (3,5 Monate im Median) zählten Patientinnen, welche kein Trastuzumab erhielten, an einer Lymphopenie litten, einen KPS von <70, ein triple negatives Mammakarzinom hatten und älter als 50 Jahre waren. Das mediane Überleben lag bei Le Scodan et al nach Auftreten von Hirnmetastasen bei 7,43 Monaten. In unserer Studie lag es mit 9,17 Monaten ähnlich. Das Überleben seit dem Auftreten der Hirnmetastasen lag je nach Subtyp bei triple negative Patientinnen bei 1,41 Monaten. Bei Hormonrezeptor positiven bei 3,61 Monaten und bei HER2 positiven bei 16,23 Monaten. Le Scodan gelang eine erfolgreiche Vorhersage für das Überleben für drei Subgruppen.

Es gibt viele weitere Studien, die prognostische Indexe vorschlagen^{43,42,44-49}.

Beispielsweise von Niwinksa et al.⁵⁰ In dieser prospektiven Studie wurden die Patientinnen in 3 Gruppen eingeteilt.

1.) Die Patientinnen, welche eine kontrollierte oder keine extrakranielle Krankheit und nur 1-2 Hirnmetastasen hatten, lebten im Median 29 Monate.

2.) Die Patientinnen, welche multiple Hirnmetastasen oder einen Karnofsky Performance Status von weniger als 60 hatten, lebten im Median 2,4 Monate.

3.) Die anderen Patientinnen, die nicht in eine dieser Gruppen passten, lebten im Median 9 Monate.

Niwinska et al vertreten die Auffassung, dass diese Einteilung für den Klinikalltag praktisch sein kann. Denn so sei es leichter zu entscheiden, ob die Patientin eine aggressive oder nur noch eine symptomatische Therapie erhalten sollte.

Diese Überlegungen teilen wir, denn auch in unserer Studie konnten wir Patientinnengruppen darstellen, welche wahrscheinlich kürzer überleben werden, da sie ein erhöhtes Risiko für Hirnmetastasen haben. Die Risikofaktoren sind HER2 positive, triple negative und prämenopausale Mammakarzinome, sowie ein junges Alter und ein schlechter Karnofsky Performance Score beim Auftreten von Metastasen. Zu ähnlichen Ergebnissen wie Niwinska et al kam auch eine andere Studie.⁵¹ Das Überleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen war besser, wenn die Patientinnen einen Hormonrezeptor-positiven Status, einen Karnofsky-Performance-Status von >80 hatten und eine aggressive Therapie bekamen. Zudem war ein Alter unter 50 Jahren mit einer besseren Prognose assoziiert.

Auch Arslan et al³³ konnten für triple-negative Patientinnen einen Trend zum kürzeren Überleben nach Auftreten von cerebralen Metastasen feststellen. Zu dem gleichen Ergebnis sind wir auch gekommen. Triple negative Patientinnen leben 1,4 Monate im Median, Hormonrezeptor positive Patientinnen leben 3,6 Monate und HER2-positive Patientinnen leben 16,2 Monate im Median nach Auftreten der Hirnmetastasen.

In unserer Studie zeigte sich, dass der Karnofsky Performance Score ausschlaggebend für die Länge des Überlebens ist. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass er der Schlüssel zur Prognose ist. ^{43,44,48,52,53}.

Ein guter Karnofsky Performance Score hatte jedoch in unserer Studie keinen Einfluss auf ein verlängertes Gesamtüberleben bzw. Überleben bis zum Auftreten von Hirnmetastasen ($p=n.s.$) (Siehe Grafik 2, Zeit bis Hirnmetastasen abhängig von ECOG Status).

Eine weitere Studie⁵⁴ ergab, dass ein guter Karnofsky Performance Score, die Abwesenheit von extracraniellen Metastasen und die Kontrolle des Primärtumors signifikant mit dem Gesamtüberleben korrelieren. Das Überleben lag in der Studie im Median bei 10,8 Monaten und wurde nicht verbessert durch Ganzhirnbestrahlung.

Nieder et al beschäftigten sich mit den Prognosescores und fanden heraus, dass der RPA (recursive partitioning analysis), der GPA (grades prognostic assessment) und die Scores von Rades et al⁵⁵ gut geeignet sind, kleine Patientinnengruppen mit schlechter Prognose zu identifizieren. Die Prognosescores sind hilfreich, um Entscheidungen für die Therapie zu treffen.

Das Follow-up lag in obigen Studien in sehr unterschiedlichen Bereichen. Es reichte von 6,25 Monaten ²² bis zu 60,8 Monaten³². In der vorliegenden Studie lag das Follow up bei 76 Monaten.

Die Limitation der hier vorgestellten Arbeit ist die Größe des Kollektivs von 62 Patientinnen mit Hirnmetastasen, welches im Vergleich zu anderen Arbeiten relativ klein ist. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Das Follow-up bzw. der Todesstatus konnte bei 52 Patientinnen nicht ermittelt werden. Diese Patientinnen wurden nicht in die Analysen eingeschlossen. Es gab ebenfalls 10 Patienten, die möglicherweise Hirnmetastasen entwickelt hatten, jedoch vor deren Feststellung verstarben. Diese Patienten wurden ebenfalls aus den Berechnungen ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass cerebrale Metastasen das Überleben von Mammakarzinom-Erkrankten stark verkürzen. Um Patientinnen mit dieser ungünstigen Diagnose eine bessere Prognose zu bieten, sollte weiter nach Therapiemöglichkeiten und Früherkennungsmethoden geforscht werden. Zudem sollte ein Screening für Risikopatientinnen in Betracht gezogen werden.

4.1 Fehlerdiskussion

Es ist möglich, dass bei dieser Arbeit unbemerkte Fehler aufgetreten sind. Die Berechnungen wurden mit Hilfe statistischer Beratung durchgeführt. Trotzdem ist es möglich, dass Denkfehler unterlaufen sind und sich inhaltliche Fehler eingeschlichen haben. Diese Arbeit wurde jedoch nach bestem Wissen und Gewissen erstellt.

5 Zusammenfassung

Durch die verbesserten systemischen Therapieoptionen beim metastasierten Mammakarzinom und die damit verbundene Kontrolle der viszeralen Metastasen können immer mehr Patientinnen Hirnmetastasen entwickeln. Diese sind ein limitierender Faktor für Lebensqualität und Überlebensdauer der Patientinnen. Deshalb sollte die Therapie von Hirnmetastasen weiter verbessert werden.

Von 294 Patientinnen (Behandlungszeitraum 2003-2009) mit metastasiertem Mammakarzinom der Tagesklinik der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg wurden retrospektiv Daten zum Krankheitsverlauf statistisch ausgewertet. Es wurden Risikofaktoren für und Prognosefaktoren nach Auftreten von Hirnmetastasen identifiziert

21,1% (n=62) der Patientinnen entwickelten Hirnmetastasen.

Risikofaktoren für das Auftreten von Hirnmetastasen waren junges Alter beim Auftreten eines Mammakarzinoms, prämenopausale Patientinnen, ein negativer Hormonrezeptorstatus und HER2-Positivität.

Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand beim Auftreten von Hirnmetastasen hatten eine bessere Prognose, so dass eine frühe Diagnosestellung und Therapie von Hirnmetastasen die Prognose möglicherweise verbessern könnten. Die Hälfte der Patientinnen mit Hirnmetastasen entwickelten diese innerhalb der ersten 17 Monate nach Diagnose der Metastasierung. Unsere Daten bilden eine Rationale dafür, ein Screening auf Hirnmetastasen innerhalb der ersten 17 Monate nach Erstdiagnose der Metastasierung bei Risikopatientinnen zu erwägen, Ob diese Patientinnen dann auch von einer früheren Therapiebeginn profitieren könnten, müsste Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

6 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
FU	Folluw-Up
GnRH Analoga	Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gonadoliberin) Analoga
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HM	Hirnmetastasen
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Score
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	Overall survival
SB	Streuungsbreite
SHR	Subhazard Ratio
TNM	Tumorstatus, Nodalstatus, Metastasierung
WBRT	Whole Brain Radio Therapy

7 Literaturverzeichnis

1. Haag P, Hanhart N, Müller M, *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*: Müller; 2010/2011.
2. Kiechle M, *Gynäkologie und Geburtshilfe. Mit über 237 Tabellen ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscod im Buch]*. München: Elsevier Urban & Fischer; 2011.
3. Stauber, *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
4. Harris JR, *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
5. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004;**22**:3608–17.
6. Berghoff A, Bago-Horvath Z, Vries C de, et al. Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes. *Br. J. Cancer* 2012;**106**:440–6.
7. Pinar Saip, Irfan Cicin, Yesim Eralp, et al. Factors affecting the prognosis of breast cancer patients with brain metastases. *The Breast* 2008;**17**:451–8.
8. Lee YT. Breast carcinoma: Pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 1983:175–80.
9. Heinemann V, Stemmler H, Abenhardt W, *Aktuelle Differentialtherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms*: UNI-MED, Bremen; 2007.
10. B. C. Pestalozzi et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Annals of Oncology* 2006;**17**:935–44.
11. Niwińska A, Tacikowska M, Pieńkowski T. Occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients: frequency and response to radiotherapy. *Acta Oncol* 2007;**46**:1027–9.
12. Heitz F, Rochon J, Harter P, et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival. *Annals of Oncology* 2011;**22**:1571–81.
13. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Annals of Oncology* 2009;**20**:621–7.
14. Bartsch R, Fromm S, Rudas M, Wenzel C. Intensified local treatment and systemic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer – A retrospective analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2006;**80**:313–7.
15. Engel J, Eckel R, Aydemir U, et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003;**55**:1186–95.
16. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM, Steeg PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am. J. Pathol.* 2005;**167**:913–20.

17. Eisenhauer E, 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.
18. Outcome. <http://de.wikipedia.org/wiki/Outcome>.
19. Sorlie T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;**98**:10869–74.
20. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2011;**6**:136–41.
21. Sabine Fromm, Rupert Bartsch, Margaretha Rudas, et al. Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. *The Breast* 2008;**17**:512–6.
22. Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L, et al. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *Journal of Neuro-Oncology* 2012;**106**:169–76.
23. Tham Y, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;**107**:696–704.
24. Park et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2009;**20**:56–62.
25. Montagna E, Cancellato G, D'Agostino D, et al. Central nervous system metastases in a cohort of metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;**63**:275–80.
26. Mehta et al. Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood-brain barrier. *Cancer Treatment Reviews* 2013;**39**:261–9.
27. Peter M. Grossi HO. Efficacy of Intracerebral Microinfusion of Trastuzumab in an Athymic Rat Model of Intracerebral Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2003;**9**:5514–20.
28. Jinwei Hu et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Increase Herceptin Transport and Treatment Efficacy in Mouse Metastatic Brain Tumor Models. *Plos One* 2010;**5**:1–10.
29. Black et al. PDE5 inhibitors enhance tumor permeability and efficacy of chemotherapy in a rat brain tumor model. *Brain Research* 2008;**1230**:290–302.
30. Yonemori et al. Disruption of the blood brain barrier by brain metastases of triple-negative and basal-type breast cancer but not HER2/neu-positive breast cancer. *Cancer* 2010;**116**:302–8.
31. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases

- from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 2007;**85**:311–7.
32. Antoine Laurent Braccini. Prognostic factors of brain metastases from breast cancer: Impact of targeted therapies. *The Breast* 2013;**22**:993–8.
 33. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. Volume 20, Issue 6, December 2011, Pages 562–567. *The Breast* 2011;**20**:562–7.
 34. Ahn et al. Clinical implication of Time To Brain Metastasis (TTBM) according to breast cancer subtypes. *SpringerPlus* 2013;**2**:136.
 35. S. Lentzsch et al. Brain Metastases in Breast Cancer Prognostic Factors and Management. *European Journal of Cancer* 1999;**35**:580±585.
 36. "Florian Heitz, Philipp Harter, Hans-Joachim Lueck, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *European Journal of Cancer* 2009;**45**:2792–8.
 37. Willem Boogerd et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *CANCER February 25, Volume 69, No. 4* 1992.
 38. Vittorio Franciosi et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma. *CANCER April 1, 1999 / Volume 85 / Number 7* 1999.
 39. Jacot et al. Carmustine and methotrexate in combination after whole brain radiation therapy in breast cancer patients presenting with brain metastases: a retrospective study. *BMC Cancer*; **2010**:257.
 40. Dutzu Rosner et al. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;**58**:832–9.
 41. S. L. Hines et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology* 2008:1561–5.
 42. Le Scodan et al. Brain metastases from breast carcinoma: Validation of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;**69**:839–45.
 43. Gaspar L et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat*; **1997**:745–51.

44. Gaspar L. et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; **2000**:1001–1006.
45. Weltman et al. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; **200**:1155–61.
46. Lorenzoni et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60**:218–24.
47. Sperduto et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: An analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; **2008**:510–4.
48. Paul W. Sperduto M.D. M, Samuel T. Chao M.D., Penny K. Sneed M.D., et al. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2010; **77**:655–61.
49. Sperduto et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: The Graded Prognostic Assessment. 2008. *J Neurosurg*; **2008**:87–9.
50. Niwińska A. New Breast Cancer Recursive Partitioning Analysis Prognostic Index in Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2012; **82**:2065–71.
51. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, Franco J de, Rugo HS. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J. Neurooncol.* 2008; **88**:359–65.
52. Komosinska et al. Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. *Acta Oncologica* 2010; **44**:382–8.
53. Niwinska et al. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after wholebrain radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2010; **28**:121.
54. Nieder et al. Postoperative treatment and prognosis of patients with resected single brain metastasis: How useful are established prognostic scores? *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2011; **113**:98–103.
55. Rades D, Dziggel L, Segedin B, et al. A simple survival score for patients with brain metastases from breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; **189**:664–7.

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Volkmar Müller und an meine Betreuerin PD Dr. med. Isabell Witzel. Ohne die aufbauenden Worte, die tatkräftige Unterstützung und die vielen konstruktiven Vorschläge und Verbesserungen wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Desweiteren möchte ich Lena Herich für die statistische Beratung und ihre Geduld danken.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die moralische Unterstützung und das große Verständnis danken.

9 Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: