

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

ZNS-Metastasierungsmuster beim metastasierten Mammakarzinom

Dissertation

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

vorgelegt von:

Verena Scriba
aus Frankenberg (Eder)

Hamburg 2016

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.02.2017**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Volkmar Müller

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Judith Dierlamm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie von ZNS-Metastasen	1
1.2	Risikofaktoren für ZNS-Metastasierung.....	3
1.3	Prognose bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen.....	5
1.4	Zielsetzung dieser Arbeit.....	7
2	Material und Methoden.....	8
2.1	Patientenkollektiv	8
2.2	Dokumentation und Auswertung	8
2.2.1	Datenerhebung.....	8
2.2.2	Dokumentation.....	9
2.2.3	Statistische Auswertung	10
3	Ergebnisse	12
3.1	Patientenkollektiv	12
3.2	Anzahl der ZNS-Metastasen und Verteilungsmuster	19
3.3	ZNS-Metastasierungsmuster und tumorbiologische Subtyp.....	22
3.4	ZNS-Metastasierungsmuster und vorausgegangene Therapien	28
3.5	ZNS-Metastasierungsmuster und Prognose	30
4	Diskussion.....	35
4.1	Anzahl der ZNS-Metastasen und Verteilungsmuster	35
4.2	ZNS-Metastasierungsmuster und tumorbiologischer Subtyp	37
4.3	ZNS-Metastasierungsmuster und vorausgegangene Therapien	40
4.4	ZNS-Metastasierungsmuster und Prognose	41
5	Zusammenfassung.....	44

6	Summary.....	46
7	Literaturverzeichnis	48
8	Abkürzungsverzeichnis	54
9	Abbildungsverzeichnis.....	55
10	Tabellenverzeichnis.....	56
11	Publikationsliste.....	57
12	Danksagung	58
13	Lebenslauf.....	59
14	Eidesstattliche Erklärung	60

1 Einleitung

In Deutschland erkrankten im Jahr 2012 fast 70.000 Frauen an einem Mammakarzinom. Mit einer Erkrankungsrate von 117 pro 100.000 Einwohnern ist das Mammakarzinom damit die häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2012). Weltweit sind 2012 insgesamt 1,7 Millionen Neuerkrankungen verzeichnet worden (Ferlay et al., 2013). Trotz vielfältiger und fortgeschrittener therapeutischer Optionen sterben in Deutschland jährlich 18.000 Patientinnen an den Folgen dieser Erkrankung, dies entspricht einer Sterberate von 23,9 pro 100.000 Einwohner (Robert Koch-Institut, 2012). Weltweit gehen über 0,5 Millionen Sterbefälle auf ein Mammakarzinom zurück (Ferlay et al., 2013). In den letzten Jahren stellen vor allem ZNS-Metastasen eine zunehmende Herausforderung im Management der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom dar. Aufgrund der steigenden Inzidenz der ZNS-Metastasen, nur wenigen Therapiemöglichkeiten und der eingeschränkten Prognose sind diese in den Blickpunkt der Forschung gerückt.

1.1 *Epidemiologie von ZNS-Metastasen*

ZNS-Metastasen, sowohl parenchymale als auch leptomeningeale Metastasen, sind die häufigste Ursache für maligne Erkrankungen des zentralen Nervensystems. In den USA werden jährlich bei 100.000 bis 170.000 Patientinnen und Patienten neu aufgetretene ZNS-Metastasen diagnostiziert, dies entspricht einer Inzidenz von 4,1 bis 11,1 pro 100.000 Einwohnern (Weil et al., 2005). Die Inzidenz in Deutschland ist weitgehend unklar. Primäre Tumoren des ZNS treten dagegen nur bei 15.000 bis 17.500 Patientinnen und Patienten auf, Metastasen werden somit zehnmal häufiger diagnostiziert (Nathoo et al., 2004). Zweidrittel bis dreiviertel der ZNS-Metastasen sind auf Primärtumoren der Lunge, Brust oder auf das maligne Melanom zurückzuführen. Das Mammakarzinom stellt mit 15% die zweithäufigste Ursache für ZNS-Metastasen dar (Delattre et al., 1988; Nussbaum et al., 1996; Soffietti et al., 2006).

Die Literaturangaben bezüglich der Inzidenz von ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom sind sehr unterschiedlich. So wird diese zwischen 5% und 40% angegeben (Barnholtz-Sloan et al., 2004; Lee, 1983; Tsukada et al., 1983; Weil et al., 2005). Diese große Differenz lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass in einigen Studien die Diagnose mittels Autopsie gestellt wurde und in anderen durch radiologische Bildgebung bei symptomatischen Patientinnen. Metastasen im zentralen Nervensystem äußern sich allerdings nicht bei allen Patientinnen mit Symptomen, nur 60-75% der Betroffenen haben symptomatische ZNS-Metastasen (Soffietti et al., 2006).

Bezüglich der zeitlichen Entwicklung der Inzidenz finden sich ebenfalls unterschiedliche Angaben, es wird aber von einer steigenden Inzidenz von ZNS-Metastasen ausgegangen. In einer schwedischen Studie von Smedby et al. (2009) mit 15.517 Probandinnen und Probanden wurde die zeitliche Entwicklung der Inzidenz von ZNS-Metastasen sowohl von verschiedenen Primärtumoren als auch isoliert vom Mammakarzinom analysiert. Dabei zeigte sich insgesamt eine Verdopplung der Inzidenz von 1987 von 7 pro 100.000 Einwohnern auf 14 pro 100.000 Einwohnern im Jahr 2006. Auch für das Mammakarzinom zeigte sich eine steigende Inzidenz von 1987 bis 2006. Des Weiteren konnten Frisk et al. (2012) in ihrer Studie mit 50.528 Patientinnen ein steigende Inzidenz von ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom von 1998 bis 2006 nachweisen. Ebenso zeigte sich bei Pelletier et al. (2008) ein Anstieg der Inzidenz von ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom von 6,6% 2002 auf 11,8% in 2004. Schouten et al. (2002) dagegen konnten keinen signifikanten Anstieg der Inzidenz von ZNS-Metastasen in ihrem Kollektiv zeigen. Allerdings war dieses Kollektiv mit 2724 Probandinnen deutlich kleiner und auch der Zeitraum der Analyse von 1986-1995 war deutlich kürzer. Tabouret et al. (2012) führen als weiteren Grund für dieses Ergebnis die häufigere Nutzung der MRT zur Diagnostik von ZNS-Metastasen und damit höheren Sensitivität an. So wurde Anfang der 1990er Jahre die MRT nur in 14% der Fälle zur Diagnostik genutzt, während sie Ende der 2000er in 64% zum Einsatz kam.

Suzuki et al. (2004) konnten in einer Studie zeigen, dass die MRT zur Detektion von ZNS-Metastasen der CT überlegen ist. Auch Kuhn et al. (1994) konnten in ihrer

Studie eine höhere Sensitivität der MRT zeigen. Bei vier von vier (100%) Patientinnen und Patienten, die in der CT eine einzelne ZNS-Metastase zeigten, wurden in der MRT multiple Läsionen diagnostiziert. Golfieri et al. (1991) zeigten in ihrer Studie, dass die MRT im Gegensatz zur CT auch Läsionen, die kleiner als 2 cm waren, detektieren konnte. Gründe für eine steigende Inzidenz von ZNS-Metastasen sind neben der Weiterentwicklung der diagnostischen Ressourcen, wie der CT und der MRT mit immer höherer Sensitivität, auch die Weiterentwicklung der therapeutischen Möglichkeiten. Denn durch das verlängerte Überleben erhöht sich das Risiko für das Auftreten von ZNS-Metastasen.

1.2 Risikofaktoren für ZNS-Metastasierung

Zahlreiche Studien haben sich mit der Evaluation von Risikofaktoren für ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom beschäftigt. Dabei zeigte sich „jüngeres Alter“ als ein unabhängiger Risikofaktor. Zum Beispiel lag in einer Autopsiestudie mit 1044 Probandinnen das mediane Alter der Patientinnen mit ZNS-Metastasen fünf Jahre niedriger im Vergleich zu Patientinnen ohne Metastasen (Tsukada et al., 1983). Neben einem jungen Alter erhöhen ein negativer Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus das Risiko für die Entwicklung von ZNS-Metastasen (Minisini et al., 2013; Sanna et al., 2007; Yan et al., 2013). Des Weiteren scheint die HER2-Überexpression ebenfalls das Risiko für ZNS-Metastasen zu erhöhen. Pestalozzi et al. konnten in einem großen Kollektiv von 3871 Patientinnen ein signifikant erhöhtes Risiko bei HER2-Überexpression nachweisen (6,8% vs. 3,5%, $p < 0,01$) (Pestalozzi et al., 2006). Auch Sanna et al. (2007) und Minisini et al. (2013) konnten in ihren Studien eine HER2-Überexpression als Risikofaktor identifizieren. Duchnowska et al. (2012) wiesen in ihrer Studie eine Korrelation zwischen quantitativer HER2-Protein-Expression und dem Risiko einer ZNS-Metastasierung nach. Häufig treten ZNS-Metastasen in den ersten zwei bis drei Jahren nach Erstdiagnose auf (Tomasevic et al., 2009). Tomasevic et al. (2009) konnten zeigen, dass das Risiko für späte ZNS-Metastasen nicht oder nur gering erhöht ist beim HER2-positiven Mammakarzinom.

Aber auch Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom weisen ein erhöhtes Risiko für ZNS-Metastasen auf. In einer Studie von Lin et al. (2008) mit 116 Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom entwickelten 46% der Patientinnen ZNS-Metastasen. Berghoff et al. (2012) zeigten in ihrem Kollektiv mit 213 Patientinnen den Einfluss des tumorbiologischen Subtyps auf die Zeitdauer zwischen ZNS-Metastasierung und Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom wiesen mit einer medianen Dauer von 14 Monaten die kürzeste Zeitdifferenz auf, HER2-positivem Mammakarzinome mit 18 Monaten und lumbinale Mammakarzinome mit 34 Monaten zeigten eine spätere Metastasierung.

Des Weiteren stellen eine hohe Zellproliferation (hohes Ki67), ein high grade Mammakarzinom und viszerale Metastasen ein erhöhtes Risiko für ZNS-Metastasen dar (Minisini et al., 2013; Sanna et al., 2007; Yan et al., 2013).

Ebenfalls wird eine erhöhte Inzidenz von ZNS-Metastasen bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom und Trastuzumab-Therapie diskutiert. In verschiedenen Studien mit Patientinnen, die Trastuzumab erhalten hatten, wird eine hohe Inzidenz von ZNS-Metastasen zwischen 25% und 34% angegeben (Bendell et al., 2003; Clayton et al., 2004; Shmueli et al., 2004; Yau et al., 2006). Im Gegensatz dazu konnten in Studien von Lower et al. (2003) und Lai et al. (2004) keine signifikant erhöhte Inzidenz von ZNS-Metastasen bei Patientinnen mit Trastuzumab-Therapie im Vergleich zu Patientinnen, die kein Trastuzumab erhalten haben, nachgewiesen werden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist allerdings kritisch zu betrachten, dass insbesondere in der Kontrollgruppe Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom eingeschlossen waren. Auch bezüglich des Einfluss einer Therapie mit Trastuzumab auf die Zeitdauer zwischen ZNS-Metastasierung und Erstdiagnose des Mammakarzinoms finden sich unterschiedliche Angaben in der Literatur. Fromm et al. (2008) konnten in ihrem Kollektiv, in dem aber auch HER2-negative Patientinnen eingeschlossen wurden, in der multivariaten Analyse zeigen, dass Trastuzumab die Zeit bis zur ZNS-Metastasierung signifikant zu verkürzen scheint. Duchnowska et al. (2015) dagegen zeigten, dass Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die mit

Trastuzumab therapiert wurden, ein signifikant geringeres Risiko für frühe ZNS-Metastasen aufweisen. Ob Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom und Trastuzumab-Therapie von einem CT-Screening auf asymptomatische ZNS-Metastasen zur früheren Detektion profitieren, untersuchten Tomasevic et al. (2012). Aufgrund der geringen Inzidenz in diesem Kollektiv, sahen die Autoren allerdings keine Indikation für ein solches Screening.

Zurzeit werden Patientinnen mit Mammakarzinom auch bei vorhandenen Risikofaktoren nicht auf ZNS-Metastasen gescreent. Die meisten ZNS-Metastasen werden aufgrund klinischer Symptome mittels radiologischer Bildgebung oder Lumbalpunktion (bei Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa) diagnostiziert. Die mediane Zeitdauer von Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen wird in der Literatur mit zwei bis vier Jahren angegeben, variiert jedoch je nach tumorbiologischem Subtyp (Bai et al., 2010; Melisko et al., 2008; Oltean et al., 2009).

1.3 Prognose bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen

ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom sind mit einer eingeschränkten Prognose und Minderung der Lebensqualität verbunden. Betroffene Patientinnen können aufgrund der Metastasierung in ihren neurokognitiven Fähigkeiten, der Sprache, dem Verhalten oder der Koordination eingeschränkt sein. Das mediane Überleben ab Diagnosestellung der ZNS-Metastasen wird in der Literatur mit 4-14 Monaten angegeben (Di Stefano et al., 1979; Fokas et al., 2012; Shen et al., 2015) und ist damit im Vergleich zu anderen viszerale Metastasierungen deutlich eingeschränkt.

Die Prognose wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. So stellen ein junges Alter bei Diagnosestellung (Lentzsch et al., 1999; Nam et al., 2008) und ein längerer Zeitraum zwischen Diagnose des Mammakarzinoms und ZNS-Metastasierung prognostisch günstige Faktoren dar. Ebenfalls mit einem längeren Überleben assoziiert sind ein positiver Hormonrezeptorstatus und eine HER2-Überexpression (De Ieso et al., 2015; Nam et al., 2008; Shen et al., 2015). Bei HER2-positivem

Rezeptorstatus zeigten Patientinnen, die eine Therapie der ZNS-Metastasen mit Trastuzumab erhalten hatten, ein signifikant längeres Überleben (Nam et al., 2008). Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom dagegen haben eine schlechtere Prognose (De Ieso et al., 2015; Honda et al., 2015), genau wie Patientinnen mit ausgeprägter viszeraler Metastasierung (Di Stefano et al., 1979; Tarhan et al., 2013). Ein hoher Karnofsky-Index (Melisko et al., 2008) und eine geringe Anzahl an ZNS-Metastasen (Boogerd et al., 1993; Minisini et al., 2013; Shen et al., 2015) wirken sich wiederum positiv auf die Prognose aus. Auch die Operation und/oder Bestrahlung der ZNS-Metastasen verbessern die Prognose der Betroffenen (De Ieso et al., 2015; Kuba et al., 2014).

An therapeutischen Optionen steht neben der Operation, die vor allem bei einer geringen Anzahl an Metastasen oder kritischen Raumforderungen zur Anwendung kommt, die Bestrahlung der Metastasen zur Verfügung. Hier wird zwischen einer Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischen Bestrahlung oder einer Kombination aus beidem unterschieden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Chemotherapie oder je nach tumorbiologischem Subtyp einer Therapie mittels Antikörpern oder eine endokrine Therapie. Bei Diagnose einer Meningeosis carcinomatosa kommt außerdem die intrathekale Chemotherapie zum Einsatz. Während die extrakranielle Erkrankung häufig relativ gut kontrolliert werden kann, gehen ZNS-Metastasen trotz dieser Therapiemöglichkeiten weiterhin mit einer eingeschränkten Prognose einher. Diese konnte in den letzten Jahren auch nicht entscheidend verbessert werden. Nieder et al. (2011) verglichen in zwei Kohorten mit verschiedenen Primärtumoren das mediane Gesamtüberleben nach Diagnosestellung der ZNS-Metastasen. Das mediane Gesamtüberleben der Kohorte von 2005-2009 verlängerte sich lediglich auf 3,9 Monate im Vergleich zu der Kohorte in 1983-1989 mit 3,2 Monaten. Zusammen mit der steigenden Inzidenz von ZNS-Metastasen führt dies dazu, dass ZNS-Metastasen ein zunehmendes klinisches Problem darstellen. Es besteht dringender Forschungsbedarf, um die Prognose betroffener Patientinnen weiter zu verbessern, ZNS-Metastasen früher zu diagnostizieren oder wenn möglich sogar zu verhindern.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Viele Studien haben sich bereits mit den Risikofaktoren und der Prognose von ZNS-Metastasen beschäftigt, allerdings gibt es bisher nur wenige Forschungsergebnisse über das Verteilungsmuster von ZNS-Metastasen. Welche Faktoren beeinflussen die Anzahl und das Verteilungsmuster der Metastasen? Beeinflussen diese wiederum die Prognose der Patientinnen? Und welchen Einfluss haben vorausgegangene Therapien auf das Metastasierungsmuster? Studien die sich mit diesen Fragestellungen bisher auseinandergesetzt haben, bezogen sich entweder auf verschiedene Primärtumoren oder wiesen nur eine geringe Fallzahl auf. Aufgrund der unterschiedlichen tumorbiologischen Subtypen beim Mammakarzinom und der daraus resultierenden individuellen Therapie ist es notwendig, diese Fragestellungen anhand eines größeren homogenen Kollektivs zu untersuchen.

Ziel unserer klinischen Auswertung war es, in einem großen Kollektiv von Mammakarzinom-Patientinnen mit ZNS-Metastasen neben den klinischen Daten das radiologische Bildmaterial zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung erneut auszuwerten. Mittels dieser Daten wurde zum einen untersucht, ob es Regionen im ZNS gibt, in denen keine Metastasen auftreten. Zum anderen sollte der Einfluss der tumorbiologischen Subtypen und vorausgegangener Therapien auf das Verteilungsmuster analysiert werden. Zum Schluss wurde der Einfluss des Verteilungsmusters auf die Prognose der Patientinnen evaluiert.

2 Material und Methoden

2.1 *Patientenkollektiv*

Insgesamt wurden 300 Patientinnen mit einem Mammakarzinom und der Erstdiagnose von ZNS-Metastasen im Zeitraum von 1986 bis 2016 in die Analyse eingeschlossen. Die Patientinnen stammten aus vier onkologischen Behandlungszentren: 187 Patientinnen aus der gynäkologischen und neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, 57 Patientinnen aus der gynäkologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover, 35 Patientinnen aus der gynäkologischen Klinik des Diakonieklinikums Rotenburg (Wümme) und 21 Patientinnen aus der strahlentherapeutischen Praxis „Radiologische Allianz Mörkenstraße“ in Hamburg.

In die Studie aufgenommen wurden Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom sowie radiologischem Nachweis von mindestens einer ZNS-Metastase oder leptomeningealer Metastasierung. Des Weiteren konnten nur Patientinnen eingeschlossen werden, bei denen radiologisches Bildmaterial (cMRT oder cCT) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen vorlag. Davon ausgenommen waren Patientinnen mit Erstdiagnose vor 2001, da radiologisches Bildmaterial nur 10 Jahre nach der letzten Untersuchung archiviert werden muss. Bei diesen Patientinnen konnten in einigen Fällen lediglich die schriftlichen Befunde ausgewertet werden (n=29).

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit maligner Zweiterkrankung.

2.2 *Dokumentation und Auswertung*

2.2.1 *Datenerhebung*

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv zum einen direkt aus den Krankenakten und elektronischen Patientenakten, aus histologischen Befunden, aus der

bildgebenden Diagnostik und aus schriftlicher und telefonischer Korrespondenz mit den nachbetreuenden Institutionen und Hausärzten der Patientinnen.

Aufgrund der Tatsache, dass einige Patientinnen in mehreren Kliniken diagnostiziert und therapiert wurden und des langen Erhebungszeitraumes war eine lückenlose Dokumentation nicht bei allen Patientinnen möglich. Die Datenerhebung erfolgte als Subprojekt des nationalen Registers Hirnmetastasen beim Mammakarzinom (BMBC) und war von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.

2.2.2 Dokumentation

In einer SPSS-Datenbank wurden die Daten der Patientinnen, also Angaben zum Primärtumor und der Metastasierung und insbesondere der ZNS-Metastasierung sowie Angaben zu den Therapien pseudoanonymisiert erfasst. Zu den persönlichen Daten zählen neben Geburtsdatum auch Angaben zum Überleben und gegebenenfalls das Todesdatum. Die Identifizierungslisten verblieben bei den Prüfarzten des Zentrums.

Die Angaben zur Primärerkrankung umfassen das Datum der Erstdiagnose, den tumorbiologischen Subtyp und die Histologie, die TNM-Klassifikation und das Grading. Des Weiteren wurden die therapeutischen Maßnahmen erfasst. Hier wurde zwischen Operation, Strahlen-, Chemo-, Hormon- und Antikörper-Therapie unterschieden.

Die Datenerfassung zur ZNS-Metastasierung bezog sich auf das Datum der Erstdiagnose, die klinische Symptomatik, vorausgegangene viszerale Metastasierung und die Therapie. Bei Patientinnen, die eine operative Therapie erhielten, wurde zusätzlich die Histologie der ZNS-Metastase erfasst.

Für die Beurteilung der Anzahl und Lokalisation der ZNS-Metastasen wurden cMRTs und cCTs sowie die schriftlichen Befunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen erneut ausgewertet. Die Differenzierung erfolgte anhand der Hirnlappen. Die Untergliederung erfolgt in Telencephalon, Diencephalon,

Hirnstamm und Cerebellum. Das Telencephalon wurde weiter unterteilt in Frontal-, Parietal-, Occipital-, Temporallappen, Insel, Limbisches System, Basalganglien und Balken. Zum Hirnstamm zählten Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata. Des Weiteren wurden Metastasen der Hypophyse, der Hirnnerven, der Medulla spinalis und leptomeningeale Metastasen evaluiert. Bei 87,3% der Patientinnen erfolgte die Auswertung mittels cMRT, bei 12,7% mittels cCT.

Das letzte Follow-up erfolgte am 18.01.2016.

2.2.3 *Statistische Auswertung*

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Statistics 21 (IBM, SPSS Inc. Chicago, IL, US).

Die Korrelation zwischen der Lokalisation der ZNS-Metastasen und dem tumorbiologischen Subtyp wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson berechnet. Hier wurde sowohl der tumorbiologische Subtyp des Primärtumors als auch der Subtyp der ZNS-Metastasen, falls diese operiert wurden, in die Auswertung miteinbezogen. Die Analysen erfolgten für den Östrogen-, Progesteron- und HER2-Status jeweils getrennt. Die Gruppe der triple-negativen Mammakarzinome wurde ebenfalls separat analysiert.

Die Korrelation zwischen der Lokalisation der ZNS-Metastasen und den einzelnen vorausgegangenen Therapien wurde ebenfalls mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson berechnet, die Dauer der einzelnen Therapien wurde nicht berücksichtigt. Hier haben wir zum einen zwischen Chemotherapie, hormoneller Therapie und Antikörper-Therapie unterschieden, zum anderen wurden die einzelnen Wirkstoffe der Gruppen nochmals separat bezüglich der Korrelation analysiert.

Die Korrelation zwischen der Anzahl der ZNS-Metastasen und dem tumorbiologischen Subtyp beziehungsweise den vorausgegangenen Therapien wurde mittels Poisson-Regression berechnet. Neben der Gesamtanzahl der ZNS-

Metastasen wurde hier auch die Anzahl der Metastasen in den einzelnen Hirnregionen berücksichtigt.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde der Einfluss der Lokalisation der ZNS-Metastasen auf das Überleben der Patientinnen untersucht. Das Überleben wurde berechnet von dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der ZNS-Metastasierung bis zum Todesdatum.

Mit der Cox-Regression wurden in einer multivariaten Analyse die Einflussfaktoren auf das Überleben der Patientinnen untersucht. In diese Analyse mit einbezogen wurden die Gesamtanzahl der ZNS-Metastasen, das Alter der Patientinnen bei Diagnose der ZNS-Metastasierung, viszerale Metastasierung, tumorbiologische Subtyp, vorausgegangene Therapien und operative und strahlentherapeutische Therapie der ZNS-Metastasierung.

In allen Analysen wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 *Patientenkollektiv*

Analysiert wurden 300 Patientinnen mit Mammakarzinom aus vier Zentren, bei denen zwischen 1986 und 2016 eine ZNS-Metastasierung diagnostiziert wurde. 187 Patientinnen stammten aus der gynäkologischen, strahlentherapeutischen und neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, 57 Patientinnen aus der gynäkologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover, 35 Patientinnen aus der gynäkologischen Klinik des Diakonieklinikums Rotenburg (Wümme) und 21 Patientinnen aus der strahlentherapeutischen Praxis „Radiologische Allianz Mörkenstraße“ in Hamburg.

Bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms waren die Patientinnen zwischen 23 und 89 Jahren alt, das mediane Alter bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms betrug 51 Jahre (siehe Abbildung 1).

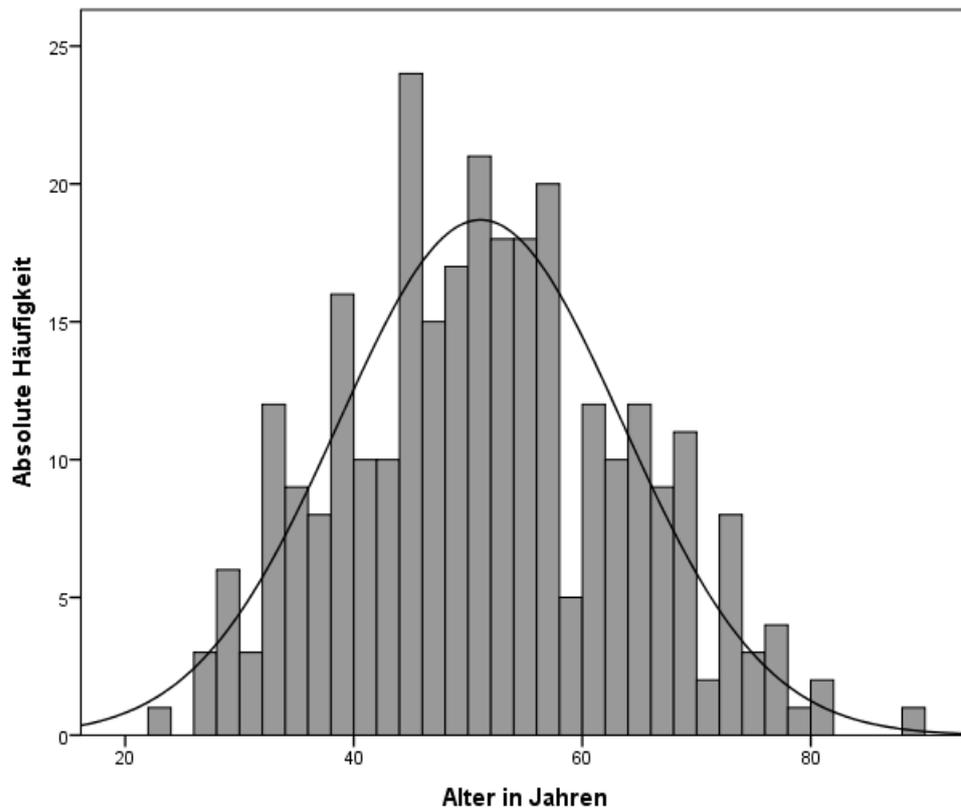


Abbildung 1: Altersverteilung bei Diagnose des Mammakarzinoms

Mittelwert= 51,09 Jahre
 Median= 51 Jahre
 Standardabweichung= 12,418
 N= 291

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Mammakarzinoms waren bereits 24,4% der Patientinnen primär metastasiert und befanden sich dementsprechend im Stadium M1, 75,6% konnten als M0 klassifiziert werden. 88,5% der Patientinnen wiesen ein duktales Mammakarzinom auf, 11,5% ein lobuläres.

54,0% des Patientenkollektives hatten einen positiven Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors. 48,1% waren Progesteronrezeptor-positiv. Bezüglich des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms waren 44,3% der Patientinnen positiv (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika Mammakarzinom

Charakteristika	Anzahl (%)
<u>Fernmetastasierung</u>	
<i>M0</i>	201 (75,6%)
<i>M1</i>	65 (24,4%)
<u>Grading</u>	
<i>G1</i>	3 (1,3%)
<i>G2</i>	86 (36,3%)
<i>G3</i>	148 (62,4%)
<u>Histologie</u>	
<i>Duktal</i>	207 (88,5%)
<i>Lobulär</i>	27 (11,5%)
<u>Östrogenrezeptor</u>	
<i>Positiv</i>	141 (54,0%)
<i>Negativ</i>	120 (46,0%)
<u>Progesteronrezeptor</u>	
<i>Positiv</i>	125 (48,1%)
<i>Negativ</i>	135 (51,9%)
<u>HER2-Rezeptor</u>	
<i>Positiv</i>	102 (44,3%)
<i>negativ</i>	128 (55,7%)
<u>Triple-negativ</u>	
<i>Ja</i>	51 (18,1%)
<i>Nein</i>	230 (81,9%)

89,1% der Patientinnen erhielten vor Diagnose der ZNS-Metastasierung eine Chemotherapie, in absteigender Häufigkeit Taxan, Antrazyklin, Capecitabine, Navelbine, CMF, platinhaltige Chemotherapie, Gemzitabine; 10,9% erhielten keine Chemotherapie vorab. 54,4% der Patientinnen bekamen vor Diagnose der ZNS-Metastasierung eine hormonelle Therapie, in absteigender Häufigkeit Antiöstrogene, Aromatase-Inhibitoren, GnRH-Analogon, Gestagene; 45,6% erhielten keine hormonelle Therapie. Von den Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom erhielten 85,9% eine Anti-HER2-gerichtete Therapie vor

Diagnosestellung der ZNS-Metastasen, in absteigender Häufigkeit wurden Trastuzumab, Lapatinib und Pertuzumab eingesetzt; 14,1% erhielten keine Antikörper-Therapie (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Therapie vor Diagnose der ZNS-Metastasierung

Therapie	Anzahl (%)
<u>Chemotherapie</u>	
<i>Taxan</i>	194 (75,8)
<i>Antrazyklin</i>	174 (68,2)
<i>Capecitabine</i>	54 (22,0)
<i>Navelbine</i>	47 (19,3)
<i>CMF</i>	31 (12,5)
<i>Platinhaltige Chemotherapie</i>	21 (8,6)
<i>Gemzitabine</i>	10 (4,1)
<i>Keine</i>	29 (10,9)
<u>Hormonelle Therapie</u>	
<i>Antiöstrogene</i>	101 (39,8)
<i>Aromatase-Inhibitor</i>	90 (35,4)
<i>GnRH-Analoga</i>	35 (14,3)
<i>Gestagen</i>	2 (0,8)
<i>Keine</i>	118 (45,6)
<u>Anti-HER2 gerichtete Therapie (bei HER2-positivem Mamma-Karzinom)</u>	
<i>Trastuzumab</i>	83 (83,8)
<i>Lapatinib</i>	10 (10,9)
<i>Pertuzumab</i>	7 (7,6)
<i>Keine</i>	14 (14,1)

Bei Erstdiagnose der ZNS-Metastasen waren die Patientinnen zwischen 27 und 89 Jahren alt, das mediane Alter betrug 56 Jahre (siehe Abbildung 2).

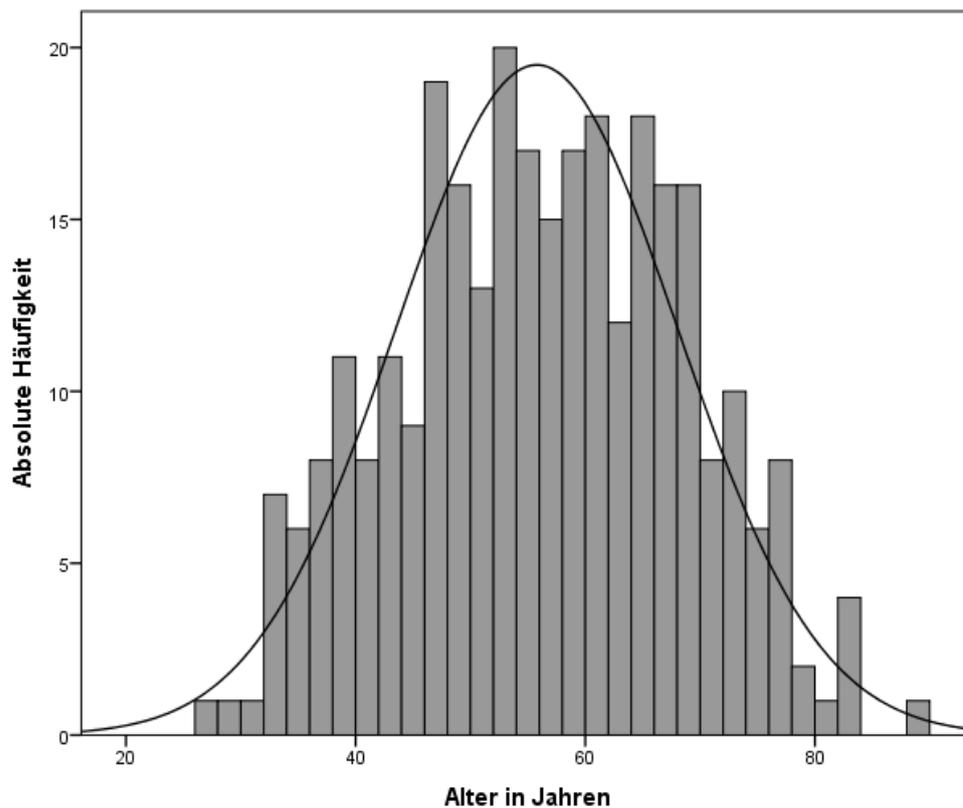
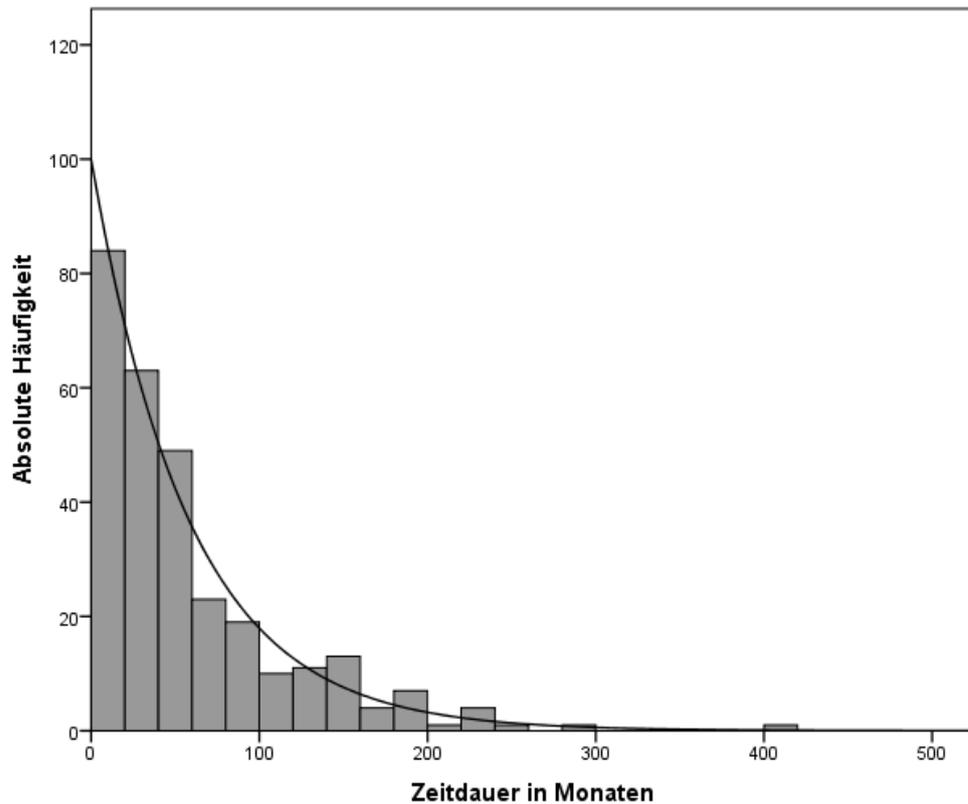


Abbildung 2: Altersverteilung bei Diagnose der ZNS-Metastasierung

Mittelwert= 55,77 Jahre
Median= 56 Jahre
Standardabweichung= 12,277
N= 300

Die mediane Dauer von Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zur Erstdiagnose der ZNS-Metastasen betrug 39 Monate (Range: 0-415 Monate) (siehe Abbildung 3).



Mittelwert= 58,18 Monate
 Median= 39 Monate
 Standardabweichung= 58,465
 N= 291

Abbildung 3: Verteilung - Zeitdauer Erstdiagnose Mammakarzinom bis Diagnose ZNS-Metastasierung

Bei 76,7% der Patientinnen (n= 211) waren zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung weitere viszerale Metastasen diagnostiziert. Bei 23,3% (n= 64) waren die ZNS-Metastasen die erste Manifestation von Fernmetastasen. Die mediane Dauer von viszeraler Metastasierung zur ZNS-Metastasierung betrug 13 Monate (Range: 0-131 Monate) (siehe Abbildung 4).

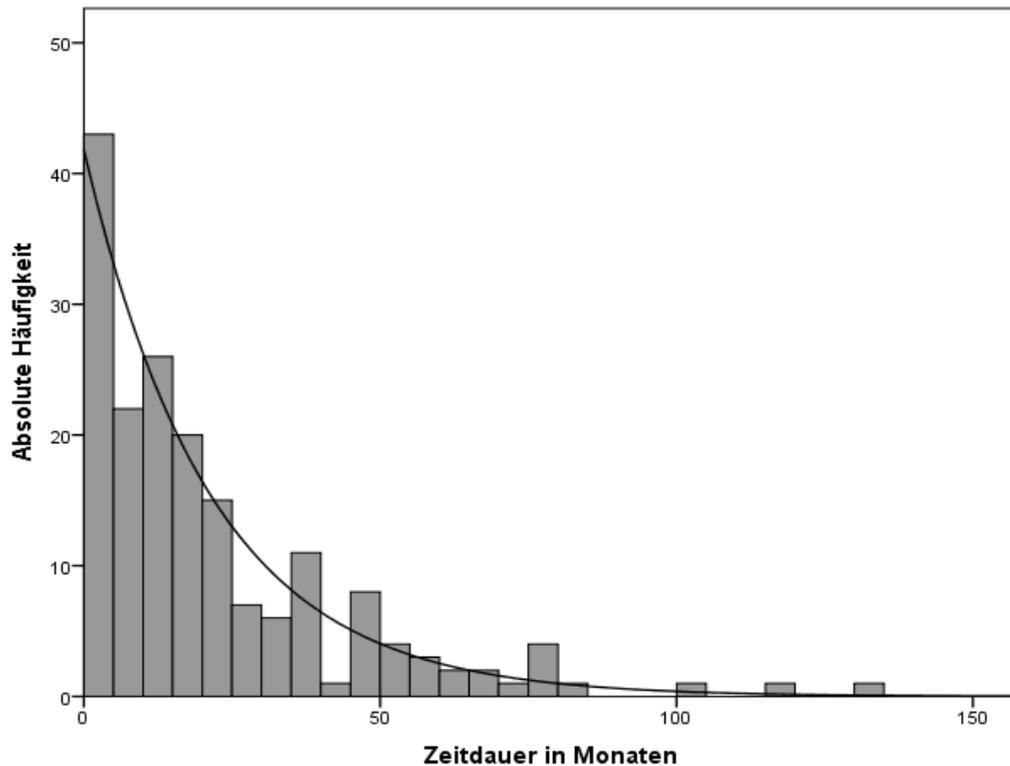


Abbildung 4: Verteilung - Zeitdauer von viszeraler Metastasierung bis ZNS-Metastasierung

Mittelwert= 21,39 Monate
 Median= 13 Monate
 Standardabweichung= 23,11
 N= 179

Bezüglich der Therapie der ZNS-Metastasierung wurden zwischen Operation der Metastasen und Bestrahlung (Ganzhirnbestrahlung und Stereotaxie) differenziert. 12,9% der Patientinnen erhielten diesbezüglich keine Therapie. 32,3% wurden sowohl operiert als auch bestrahlt, 41,2% erhielten lediglich eine Bestrahlung und 13,6% der Patientinnen wurden nur operiert (siehe Tabelle 3).

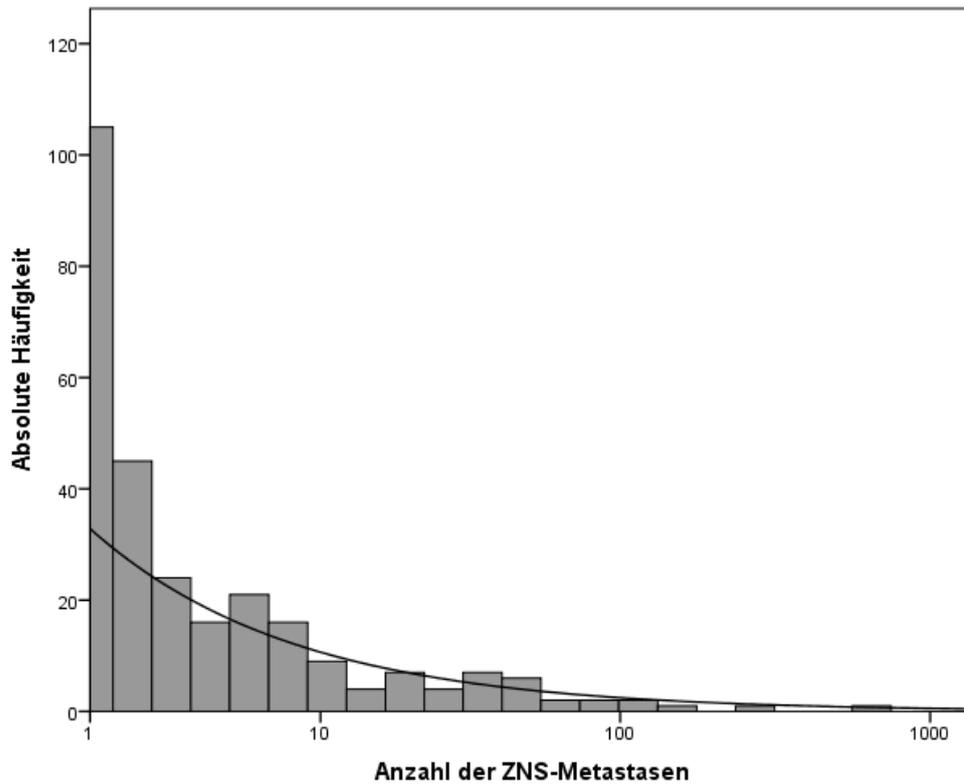
Bei 45,7% der Patientinnen lag ein histologischer Befund der ZNS-Metastasen vor. Der Östrogenrezeptorstatus der ZNS-Metastase war bei 37,4% der operierten Patientinnen positiv, der Progesteronrezeptor war bei 17,2% positiv und der HER2 war bei 63,3% positiv (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Histologische Charakteristika und Therapie der ZNS-Metastasierung

Charakteristika	Anzahl (%)
<u>Therapie der ZNS-Metastasierung</u>	
<i>Nur OP</i>	40 (13,6)
<i>Nur Bestrahlung</i>	121 (41,2)
<i>OP und Bestrahlung</i>	95 (32,3)
<i>Keine</i>	38 (12,9)
<u>Östrogenrezeptorstatus der ZNS-Metastasen</u>	
<i>Positiv</i>	43 (37,4)
<i>Negativ</i>	72 (62,6)
<u>Progesteronrezeptorstatus der ZNS-Metastasen</u>	
<i>Positiv</i>	20 (17,2)
<i>Negativ</i>	96 (82,8)
<u>HER2-Status der ZNS-Metastasen</u>	
<i>Positiv</i>	68 (63,6)
<i>Negativ</i>	39 (36,4)

3.2 Anzahl der ZNS-Metastasen und Verteilungsmuster

Die Anzahl der ZNS-Metastasen betrug im Median zwei Metastasen (Range: 1-567 Metastasen) (siehe Abbildung 5). 35,0% der Patientinnen hatten bei Erstdiagnose eine ZNS-Metastase, 15,0% zwei ZNS-Metastasen, 41,0% hatten drei oder mehr ZNS-Metastasen, 7,3% hatten ausschließlich eine leptomeningeale Metastasierung und 1,7% der Patientinnen wiesen nur eine spinale Metastasierung auf (siehe Tabelle 4).



Mittelwert= 10,93 Metastasen
 Median= 2 Metastasen
 Standardabweichung= 40,98
 N= 273

Abbildung 5: Halblogarithmische Darstellung der Verteilung der Metastasenanzahl

Tabelle 4: Anzahl der ZNS-Metastasen

Anzahl der ZNS-Metastasen	Anzahl (%)
1	105 (35,0)
2	45 (15,0)
≥ 3	123 (41,0)
<i>Nur leptomeningeale Metastasierung</i>	22 (7,3)
<i>Nur spinale Metastasierung</i>	5 (1,7)
<i>Median</i>	2

Insgesamt wiesen die 300 Patientinnen 2984 parenchymale Metastasen auf. 1972 Metastasen befanden sich im Telencephalon (66,1%), 53 Metastasen befanden sich im Hirnstamm (1,8%), 898 im Cerebellum (30,1%), 43 im Diencephalon (1,4%) und 15 in der Hypophyse (0,5%), 4 (0,1%) Metastasen befanden sich in Anteilen der Hirnnerven I und V (siehe Tabelle 4 sowie Abbildung 6).

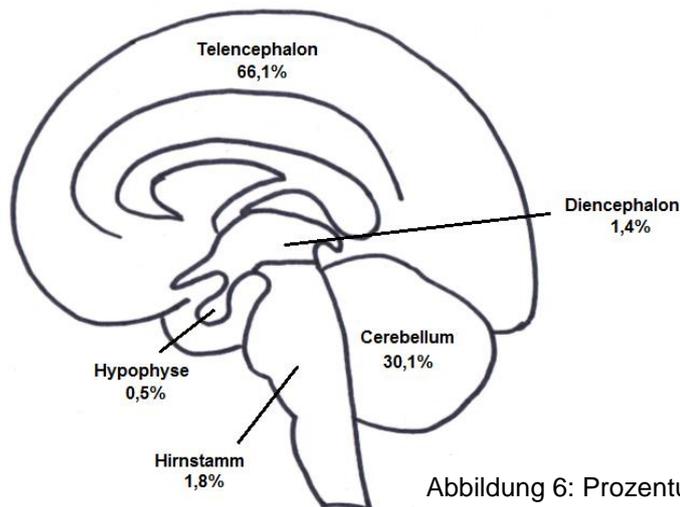


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasen

Bei 73,6% der 300 Patientinnen war bei Erstdiagnose der ZNS-Metastasen das Telencephalon betroffen, bei 47,3% war das Cerebellum betroffen, bei 9,0% das Diencephalon, bei 9,0% der Hirnstamm und bei 5,0% die Hypophyse. 20,4% der Patientinnen hatten unter anderem eine leptomeningeale Metastasierung (siehe Tabelle 4 sowie Abbildung 7).

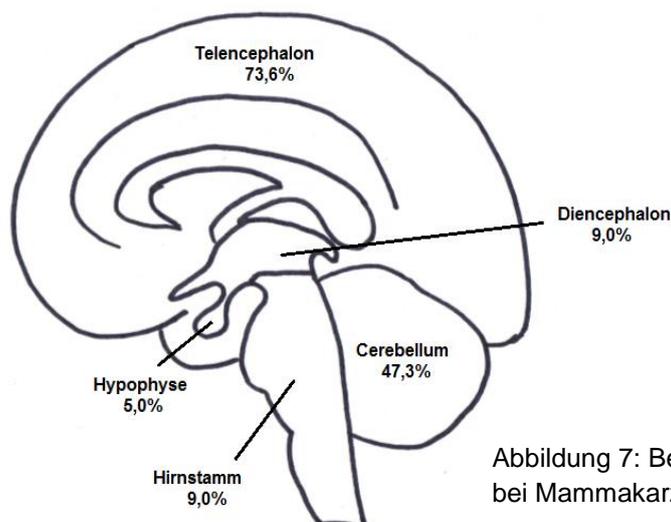


Abbildung 7: Betroffene Hirnregionen bei Mammakarzinom-Patientinnen

Tabelle 5: Lokalisation der ZNS-Metastasen

Lokalisation	Anzahl betroffener Patientinnen (%)	Anzahl der ZNS-Metastasen (%)
<u>Telencephalon</u>	220 (73,6)	1972 (66,1)
<i>Frontallappen</i>	146 (48,7)	756 (25,3)
<i>Parietallappen</i>	103 (34,3)	362 (12,1)
<i>Occipitallappen</i>	101 (33,7)	313 (10,5)
<i>Temporallappen</i>	89 (29,7)	276 (9,2)
<i>Insel</i>	30 (10,0)	52 (1,7)
<i>Basalganglien</i>	37 (12,4)	80 (2,7)
<i>Limbisches System</i>	35 (11,7)	57 (1,9)
<i>Balken</i>	24 (8,8)	76 (2,5)
<u>Diencephalon</u>	27 (9,0)	43 (1,4)
<u>Hirnstamm</u>	27 (9,0)	53 (1,8)
<i>Mesencephalon</i>	12 (4,0)	17 (0,6)
<i>Pons</i>	20 (6,7)	24 (0,8)
<i>Medulla oblongata</i>	8 (2,7)	12 (0,4)
<u>Cerebellum</u>	142 (47,3)	898 (30,1)
<u>Hypophyse</u>	15 (5,0)	15 (0,5)
<u>Hirnnerven</u>	4 (1,3)	4 (0,1)
<u>Leptomeningeale Metastasierung</u>	61 (20,4)	
<u>Medulla spinalis</u>	5 (1,7)	

3.3 ZNS-Metastasierungsmuster und tumorbiologische Subtyp

Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus im Primärtumor zeigten eine signifikant geringere Anzahl an ZNS-Metastasen insgesamt und in einzelnen Hirnregionen im Vergleich zu Patientinnen mit negativem Rezeptor (siehe Tabelle 6). Ebenfalls zeigten Patientinnen mit positivem Progesteronrezeptor im

Primärtumor eine signifikant geringere Anzahl an ZNS-Metastasen insgesamt und in einzelnen Hirnregionen als Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus

	Östrogenrezeptor		p-Wert
	positiv	negativ	
Gesamtanzahl ZNS-Metastasen (Mittelwert, Standardfehler)	7(0,24)	15 (0,37)	<0,001
Anzahl Metastasen im Telencephalon (Mittelwert, Standardfehler)	5 (0,18)	9 (0,28)	<0,001
Anzahl Metastasen im Cerebellum (Mittelwert, Standardfehler)	1 (0,10)	5 (0,20)	

Tabelle 7: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus

	Progesteronrezeptor		p-Wert
	positiv	negativ	
Gesamtanzahl ZNS-Metastasen (Mittelwert, Standardfehler)	7(0,25)	15 (0,34)	<0,001
Anzahl Metastasen im Telencephalon (Mittelwert, Standardfehler)	4 (0,19)	9 (0,26)	<0,001
Anzahl Metastasen im Cerebellum (Mittelwert, Standardfehler)	1 (0,10)	4 (0,18)	

Bei Patientinnen mit positivem HER2-Status im Primärtumor zeigte sich auch eine geringere Anzahl an ZNS-Metastasen insgesamt und in den einzelnen Hirnregionen (siehe Tabelle 8). Des Weiteren war bei Patientinnen mit positivem HER2-Status des Mammakarzinoms signifikant häufiger das Cerebellum von Metastasen betroffen im Vergleich zu Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom ($p=0,021$) (siehe Abbildung 8). Dies zeigte sich auch signifikant in Abhängigkeit von der Histologie der ZNS-Metastase ($p=0,19$) (siehe Abbildung 9).

Tabelle 8: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit vom HER2-Rezeptorstatus

	HER2-Rezeptorstatus		p-Wert
	positiv	negativ	
Gesamtanzahl ZNS-Metastasen (Mittelwert, Standardfehler)	8 (0,29)	15 (0,38)	<0,001
Anzahl Metastasen im Telencephalon (Mittelwert, Standardfehler)	5 (0,23)	9 (0,27)	<0,001
Anzahl Metastasen im Cerebellum (Mittelwert, Standardfehler)	3 (0,17)	3 (0,16)	0,032

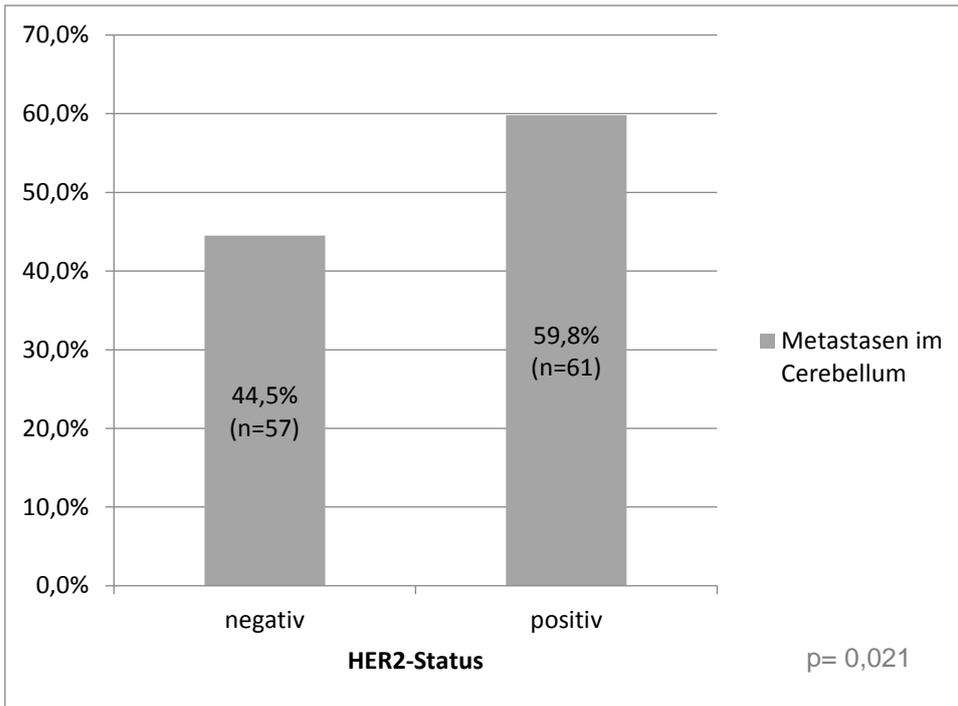


Abbildung 8: Metastasen im Cerebellum in Abhängigkeit vom HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms

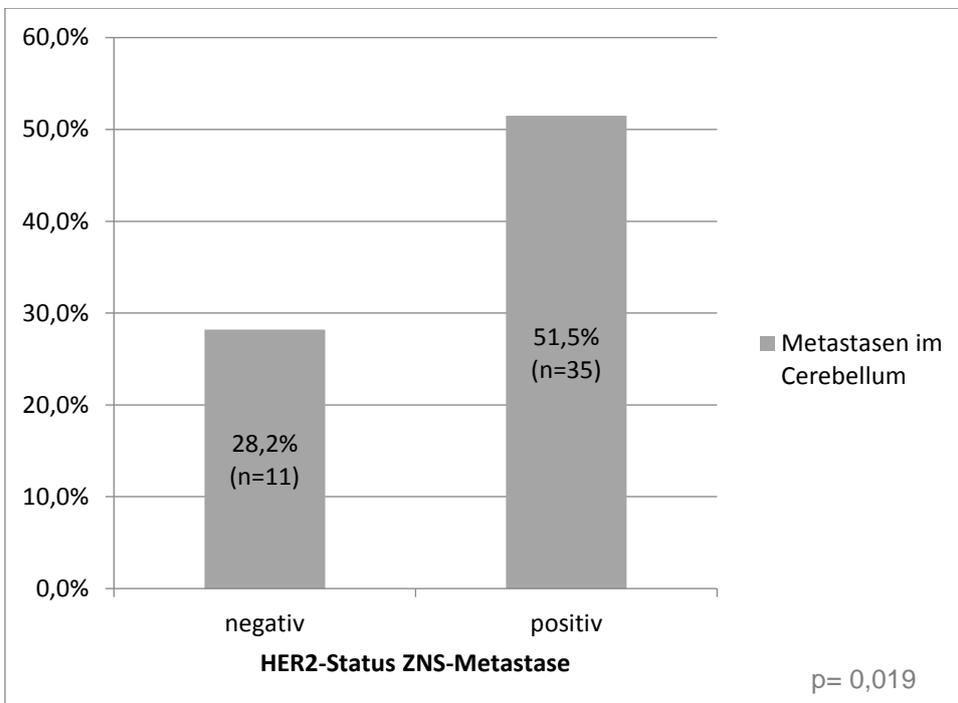


Abbildung 9: Metastasen im Cerebellum in Abhängigkeit vom HER2-Rezeptorstatus der ZNS-Metastase

Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom wiesen signifikant häufiger eine leptomeningeale Metastasierung auf als Patientinnen, die keinen triple-negativen Primärtumor nachgewiesen hatten ($p=0,038$) (siehe Abbildung 10).

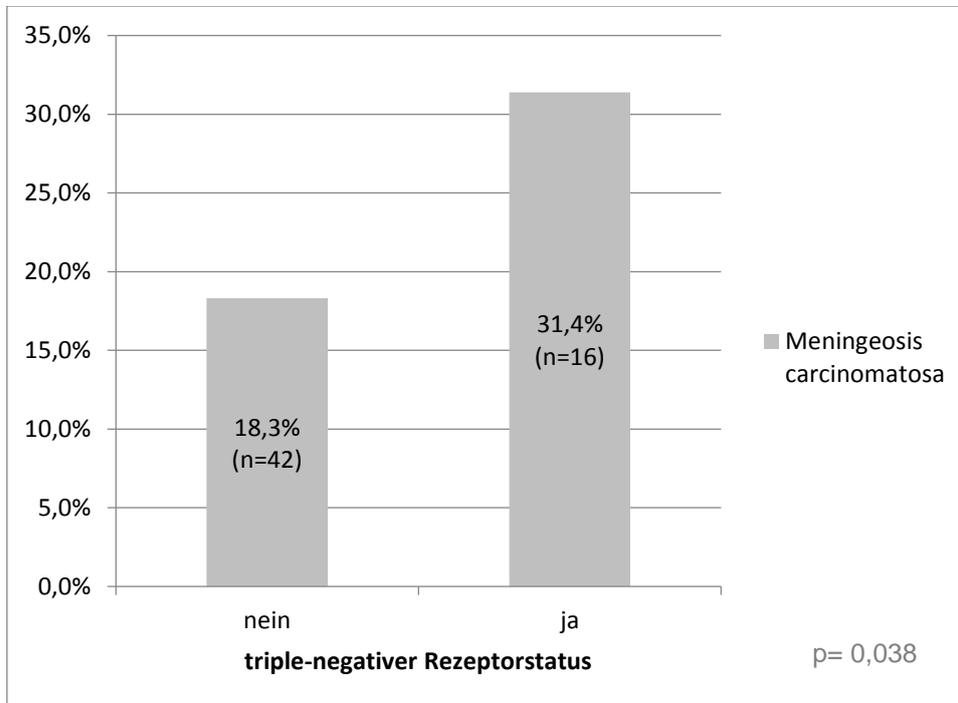


Abbildung 10: Meningeosis carcinomatosa in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Metastasen im Hippocampus ($n = 15$, $p = 5,0\%$) traten häufiger bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor ($p=0,05$) und signifikant häufiger bei negativem Progesteronrezeptor ($p=0,009$) im Vergleich zu Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus auf (siehe Abbildung 11 und 12). Bezüglich des HER2-Rezeptorstatus und bei triple-negativen Karzinomen zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

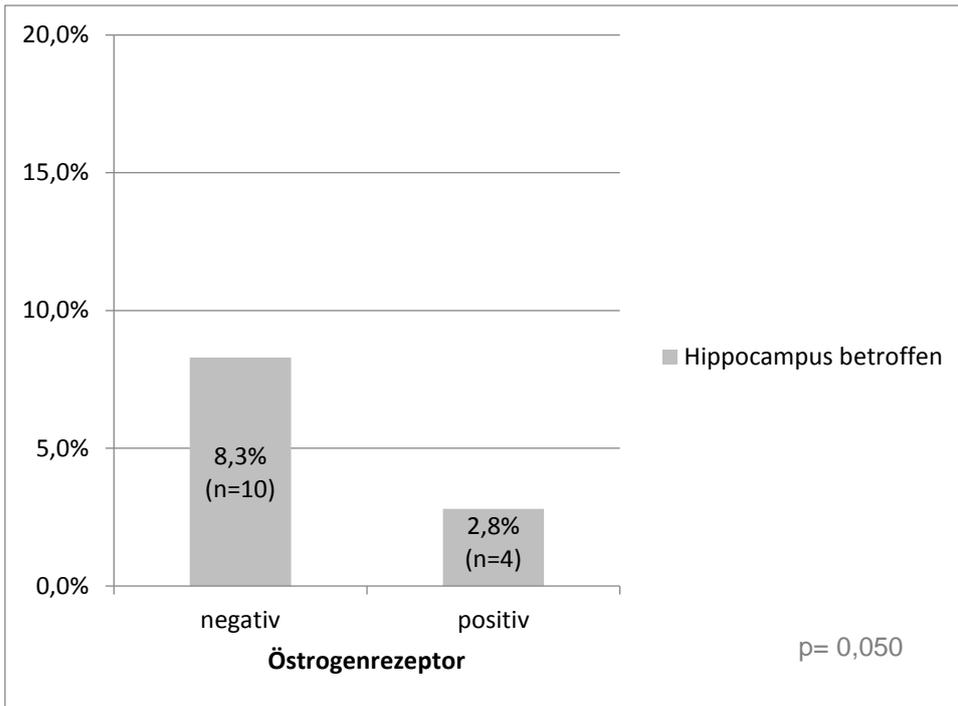


Abbildung 11: Metastasen im Hippocampus in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus des Mammakarzinoms

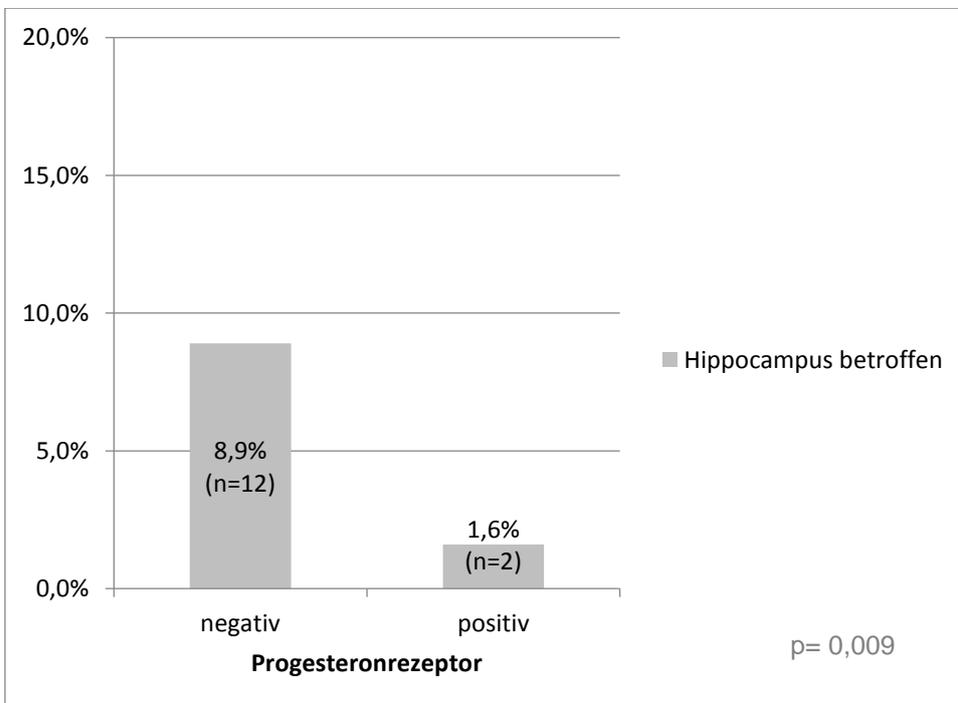


Abbildung 12: Metstasen im Hippocampus in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus des Mammakarzinoms

3.4 **ZNS-Metastasierungsmuster und vorausgegangene Therapien**

In unserer Kohorte wiesen 44,3% Patientinnen (n=102) ein HER2-positives Mammakarzinom auf. In dieser Subgruppe erhielten 85,9% der Patientinnen (n=85) eine anti-HER2-gerichtete Therapie vor Diagnosestellung der ZNS-Metastasen. Am häufigsten wurde Trastuzumab verabreicht: 83,8% der HER2-positiven Patientinnen (n=83) erhielten Trastuzumab.

Patientinnen mit einem HER2-positivem Mammakarzinom (n=83), die vor Diagnosestellung der ZNS-Metastasierung mit Trastuzumab therapiert wurden, hatten eine signifikant geringere Anzahl an ZNS-Metastasen als Patientinnen ohne Trastuzumab-Therapie (n=14, $p < 0,001$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit von einer Trastuzumab-Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom

	Trastuzumab vor Diagnose ZNS-Metastasierung		p-Wert
	ja	Nein	
Gesamtanzahl ZNS-Metastasen (Mittelwert, Standardfehler)	8 (0,31)	11 (0,83)	<0,001

Patientinnen, die vor Diagnose der ZNS-Metastasierung mit Bevacizumab behandelt wurden, hatten signifikant häufiger eine leptomeningeale Metastasierung im Vergleich zu Patientinnen, die kein Bevacizumab erhalten hatten ($p=0,003$) (siehe Abbildung 13).

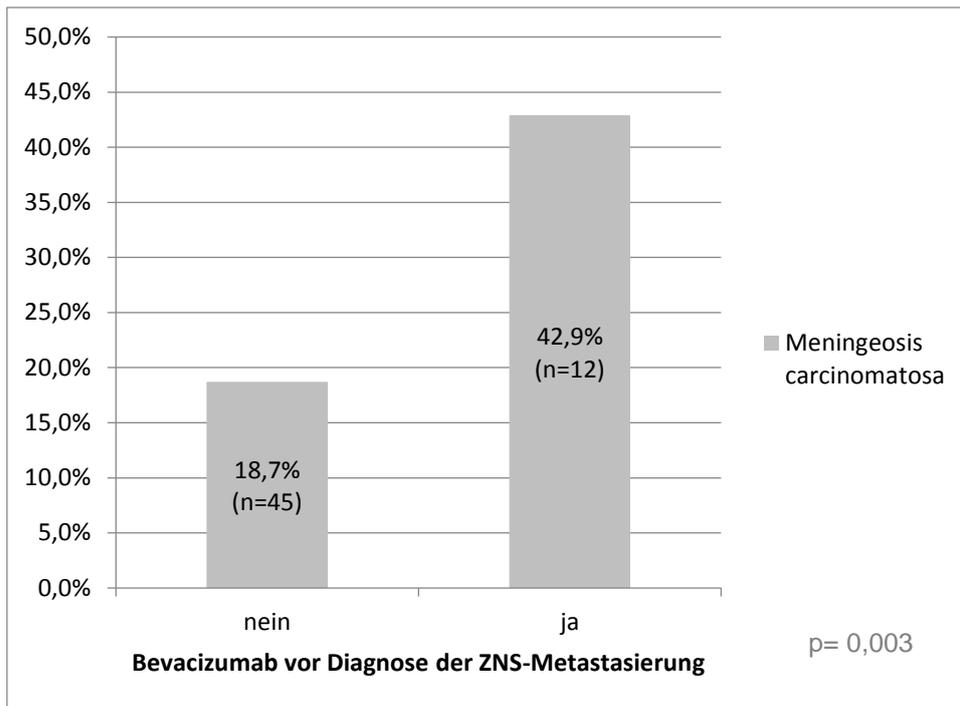


Abbildung 13: Meningeosis carcinomatosa in Abhängigkeit von einer Bevacizumab-Therapie

In der Subgruppe der Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom zeigte sich ebenfalls signifikant häufiger eine leptomenigeale Metastasierung bei Patientinnen mit Bevacizumab-Therapie ($p=0,04$) (siehe Abbildung 14).

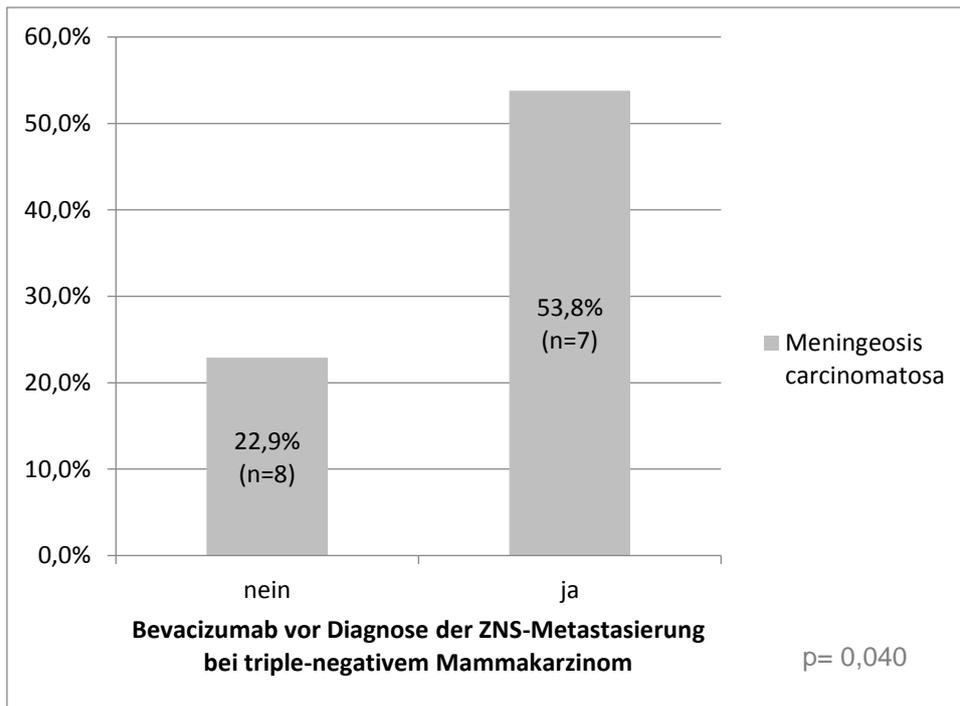
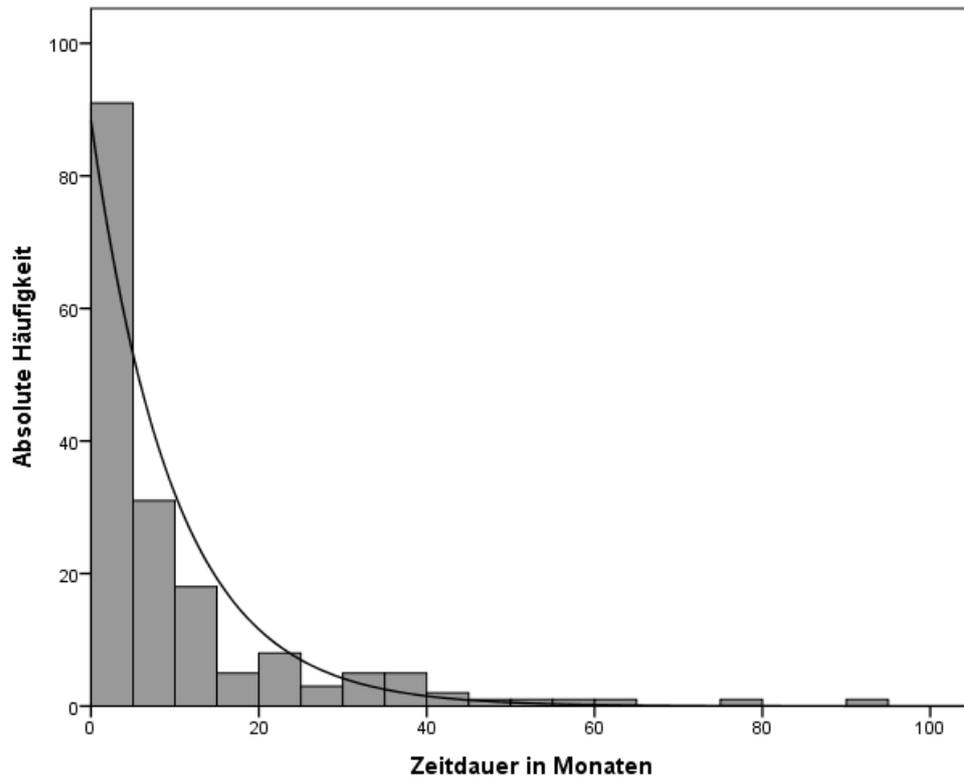


Abbildung 14: Meningeosis carcinomatosa in Abhängigkeit von einer Bevacizumab-Therapie bei triple-negativem Mammakarzinom

3.5 ***ZNS-Metastasierungsmuster und Prognose***

Bis zum letzten Follow-up (18.01.2016) sind 175 Patientinnen verstorben. Das mediane Überleben ab Diagnosestellung der ZNS-Metastasierung betrug 4 Monate (Range: 0-91 Monate) (siehe Abbildung 15).



Mittelwert= 9,85 Monate
 Median= 4 Monate
 Standardabweichung= 14,51
 N= 174

Abbildung 15: Verteilung - Überleben

Metastasen im Occipitallappen zeigten sich in unserer Kohorte als prognostisch ungünstiger Faktor ($p=0,012$). Patientinnen mit Metastasen im Occipitallappen ($n=63$ vs. $n=111$) wiesen ein medianes Überleben ab Diagnosestellung der ZNS-Metastasen von 3 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten bei Patientinnen ohne Metastasen in dieser Region auf (siehe Abbildung 16).

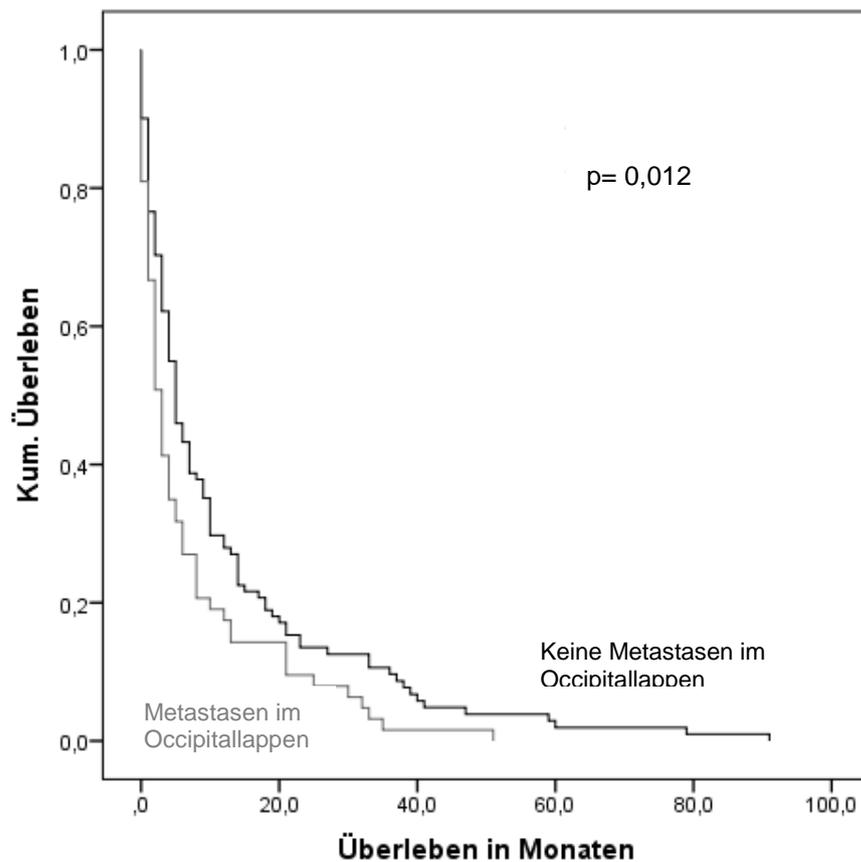


Abbildung 16: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Metastasen im Occipitallappen

Als weiterer prognostisch ungünstigen Faktor zeigte sich eine leptomeningeale Metastasierung ($p=0,025$). Auch hier wiesen Patientinnen mit leptomeningealer Metastasierung ($n= 43$ vs. 130) ein medianes Überleben ab Diagnose der ZNS-Metastasen von 3 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten bei Patientinnen ohne entsprechende Metastasierung auf (siehe Abbildung 17).

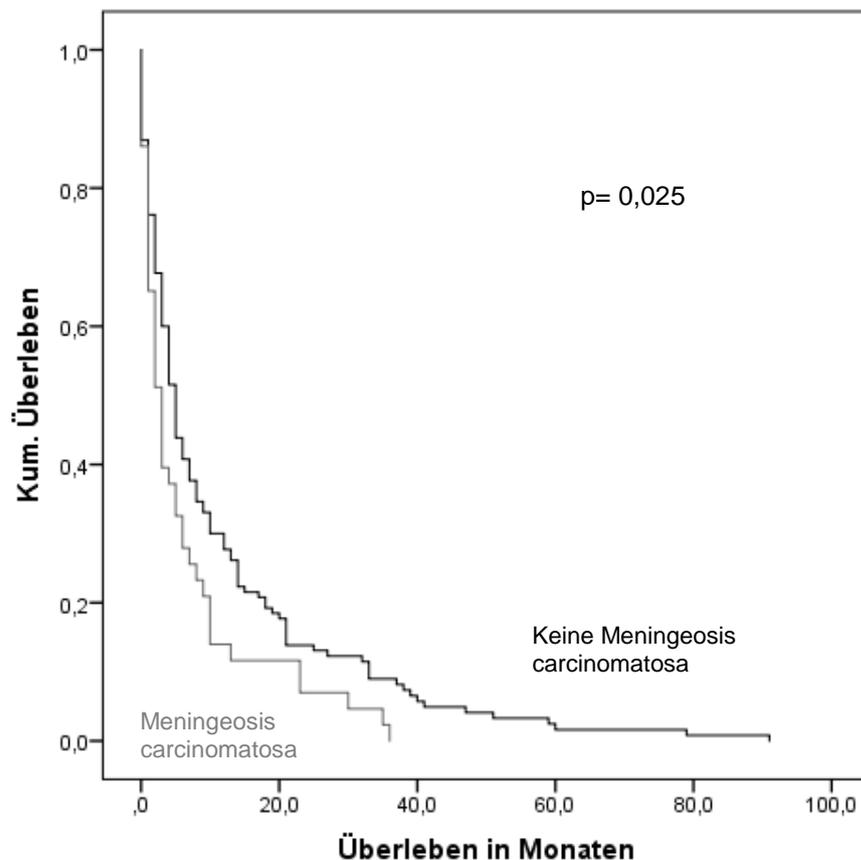


Abbildung 17: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von einer leptomeningealen Metastasierung

In der multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Einfluss dieser beiden Faktoren nicht bestätigt werden. Auch zeigte die Anzahl der ZNS-Metastasen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen.

Einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben der Patientinnen zeigten das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung der ZNS-Metastasen, ob eine Operation der ZNS-Metastasen erfolgte, ob die Metastasen bestrahlt wurden, sowie der HER2-Status des Mammakarzinoms (siehe Tabelle 10). Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom wiesen ein relatives Risiko von 1,7 auf. Auch Patientinnen, die keine Bestrahlung bzw. Operation der ZNS-Metastasen erhielten, hatten ein erhöhtes Risiko (3,3 bzw. 2,0). Mit steigendem Alter um ein Jahr erhöht sich ebenfalls das relative Risiko zu sterben um 1,02.

Tabelle 10: Multivariate Analyse des Sterberisikos

	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Untere	Obere
HER2-Rezeptor negativ	0,008	1,685	1,144	2,480
Zunehmendes Alter bei ZNS-Metastasierung	0,037	1,016	1,001	1,031
Keine Bestrahlung der ZNS-Metastasierung	0,000	3,297	2,042	5,322
Keine Operation der ZNS-Metastasierung	0,002	1,981	1,297	3,026
Östrogenrezeptor negativ	0,589	1,143	0,704	1,854
Progesteronrezeptor negativ	0,622	1,130	0,696	1,835
Viszerale Metastasierung	0,260	0,730	0,422	1,262
Leptomeningeale Metastasierung	0,943	1,018	0,631	1,642
Anzahl ZNS-Metastasen	0,548	1,001	0,998	1,004

4 Diskussion

Die Auswertung des radiologischen Bildmaterials zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung bei 300 Patientinnen mit einem Mammakarzinom als Primärtumor zeigte, dass sowohl der tumorbiologische Subtyp als auch vorausgegangene Therapien Einfluss auf das Verteilungsmuster der ZNS-Metastasen zu haben scheinen. Des Weiteren konnten wir in unserem Kollektiv zeigen, dass das Verteilungsmuster die Prognose der Patientinnen zu beeinflussen scheint.

Die Literaturrecherche zeigte, dass es bisher nur wenige Publikationen bezüglich des Verteilungsmusters von ZNS-Metastasen bei Mammakarzinom-Patientinnen gibt.

4.1 *Anzahl der ZNS-Metastasen und Verteilungsmuster*

In vorausgegangenen Studien wurden bereits die Anzahl der ZNS-Metastasen und die Häufigkeit von leptomeningealer Metastasierung an Kollektiven mit Patientinnen und Patienten verschiedener Primärtumoren evaluiert. Wu et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie 632 Patientinnen und Patienten mit insgesamt 6064 ZNS-Metastasen bei unterschiedlichen Primärtumoren. Hier zeigten sich im Median drei ZNS-Metastasen (Range 1-223). Sperduto et al. (2013) analysierten in ihrer Kohorte von 383 Mammakarzinom-Patientinnen ebenfalls die Anzahl der ZNS-Metastasen, die Patientinnen wiesen auch hier im Median drei ZNS-Metastasen auf. In unserem Kollektiv von 300 Patientinnen ausschließlich mit Metastasen eines Mammakarzinoms zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit einer medianen Anzahl von zwei ZNS-Metastasen. In unserem Kollektiv zeigten die Patientinnen zwischen 1 und 567 Metastasen. Insbesondere bei den Patientinnen mit sehr hoher Anzahl an ZNS-Metastasen nimmt die Ungenauigkeit in der manuellen Auswertung des radiologischen Bildmaterials zu, so dass Metastasen eventuell übersehen oder doppelt erfasst wurden.

Bezüglich der Häufigkeiten von einzelnen und multiplen ZNS-Metastasen sowie leptomeningealer Metastasierung zeigte sich in einer Studie von Evans et al. mit 49 Mammakarzinom-Patientinnen eine Verteilung von 14% zu 78% zu 8% (Evans et al., 2004), bei Sperduto et al. (2013) zeigte sich eine ähnliche Verteilung mit 29% zu 71% bei 383 Patientinnen, eine leptomeningeale Metastasierung wurde in diesem Kollektiv nicht betrachtet. In den letzten Jahren scheint allerdings eine steigende Anzahl von Patientinnen multiple ZNS-Metastasen aufzuweisen. Nieder et al. (2011) konnten in einem Vergleich zweier Kohorten mit ZNS-Metastasen von unterschiedlichen Primärtumoren zeigen, dass die Kohorte aus den Jahren 2005-2009 signifikant häufiger multiple ZNS-Metastasen aufwies im Vergleich zur historischen Kohorte aus der Zeit zwischen 1983 und 1989 (71% vs. 39%, $p < 0,001$). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich eine ähnliche Verteilung: 35% der Patientinnen wiesen eine singuläre oder solitäre ZNS-Metastase auf, 56% multiple ZNS-Metastasen und 7,3% mit ausschließlich leptomeningealer Metastasierung. Im Vergleich zu den genannten Studien wurde in unser Kollektiv zusätzlich Patientinnen mit spinaler Metastasierung eingeschlossen (1,7%). In einer Studie von Shen et al. (2015) bei 140 Mammakarzinom-Patientinnen zeigte sich ein deutlich höherer Anteil an Patientinnen mit einer ZNS-Metastase von 51% im Vergleich zu 49% mit multiplen Metastasen. Diese Zahlen sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass nur Patientinnen, die eine Kraniotomie erhalten haben in diese Studie eingeschlossen worden sind, was zu einer Verschiebung der Verteilung zu einer Metastase führt.

Sowohl Lekanidi et al. (2013) als auch Wu et al. (2015) evaluierten in ihren Studien das Verteilungsmuster der ZNS-Metastasen. In beiden Kollektiven betrafen die meisten Metastasen den Frontallappen gefolgt von Parietallappen und Cerebellum. Deutlich seltener betroffen waren der Occipital- und Temporallappen sowie der Hirnstamm. Auch Delattre et al. (1988) beschreiben in ihrer Kohorte von 288 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren diese Verteilung der ZNS-Metastasen. In unserem Kollektiv befanden sich die meisten Metastasen im Cerebellum, gefolgt von Frontallappen. Seltener betroffen waren Parietal-, Occipital-, Temporallappen und Hirnstamm. Grund für diese Unterschiede ist unter anderem, dass in unserem Kollektiv die Einteilung des Gehirns in

wesentlich mehr Region erfolgte. So wurde das Telencephalon neben Frontal-, Parietal-, Occipital- und Temporallappen noch weiter differenziert in Basalganglien, Limbisches System, Insel und Balken. Dadurch entfällt eine geringere Anzahl der Metastasen auf die einzelnen Hirnlappen und der prozentuale Anteil der Metastasen im Cerebellum ist vergleichsweise höher. Unabhängig von der Anzahl der Metastasen zeigte sich in unserem Kollektiv trotz abweichender Einteilung aber auch, dass der Frontallappen und das Cerebellum am häufigsten betroffen sind (49% und 47%). Insgesamt zeigte sich in unserer Analyse, dass jede Hirnregion von Metastasen betroffen sein kann, da keine Region ohne Metastasen festgestellt wurde.

4.2 ZNS-Metastasierungsmuster und tumorbiologischer Subtyp

In vorausgegangenen Studien von Kwon et al. (2010), Anders et al. (2011) und Kuba et al. (2014) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Anzahl der ZNS-Metastasen und tumorbiologischen Subtyp festgestellt werden. Allerdings lagen diesen Ergebnissen deutlich kleinere Kollektive zu Grunde mit 67, 119 und 65 Patientinnen. Aber auch Sperduto et al. (2013) konnten in ihrem Kollektiv mit 383 Mammakarzinom-Patientinnen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl der ZNS-Metastasen und tumorbiologischem Subtyp nachweisen.

Lekanidi et al. (2013) evaluierten in ihrer Studie 60 Mammakarzinom-Patientinnen mit ZNS-Metastasierung. In jenem Kollektiv zeigte sich, dass Mammakarzinome mit negativem Östrogenrezeptor und HER2-Positivität mit einer höheren Anzahl an ZNS-Metastasen assoziiert sind. Hinsichtlich der Ergebnisse des Östrogenrezeptorstatus zeigte sich in unserem Kollektiv ein entsprechendes Ergebnis. Bezüglich des HER2-Rezeptorstatus war in unserem größeren Kollektiv von 208 Patientinnen eine höhere Anzahl an Metastasen mit einem negativen Rezeptor assoziiert. Die Ergebnisse sind allerdings nicht vergleichbar, da Lekanidi et al. (2013) nicht den Östrogenrezeptor und HER2-Status separat analysierten. In einer experimentellen Studie von Perera et al. (2012) am Maus-Modell konnte

jedoch auch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der ZNS-Metastasen und des HER2-Rezeptorstatus nachgewiesen werden. Allerdings zeigten die Metastasen bei Mäusen, die 231-BR-HER2 (HER2-positive Zellen) injiziert bekamen, ein signifikant größeres Volumen im Vergleich zu 231-BR (HER2-negative Zellen). Auch war das Volumen bei Mäusen mit weniger ZNS-Metastasen signifikant größer.

Kritisch zu betrachten ist in unserer Studie allerdings, dass die Ergebnisse nur bezüglich des Mittelwertes signifikant waren, nicht hinsichtlich des Median.

In unserer Studie wiesen Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom signifikant häufiger Metastasen im Cerebellum auf. Dies bestätigt die Ergebnisse von Tomasevic et al. (2014), die 242 Patientinnen mit Mammakarzinom und ZNS-Metastasierung evaluierten. In diesem Kollektiv zeigte sich ebenfalls signifikant häufiger eine cerebelläre Metastasierung bei HER2-positiven Primärtumor im Vergleich zu negativem Status. Allerdings wiesen nur 7,4% der Patientinnen Metastasen im Cerebellum auf, eine deutlich geringere Subgruppe im Vergleich zu unserer Studie mit 47,3%. Des Weiteren zeigte sich ein entsprechendes signifikantes Ergebnis für den Rezeptorstatus der operierten ZNS-Metastasen in unserer Kohorte. Auch im Maus-Modell von Perera et al. (2012) zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz von Metastasen im „posterior brain“ bei Mäusen, die 231-BR-HER injiziert bekamen. Allerdings ist zu beachten, dass neben dem Cerebellum auch Pons und Medulla oblongata in diese Region zählten.

Niwinska et al. (2011) evaluierten in ihrer Studie 118 Patientinnen mit Mammakarzinom und leptomeningealer Metastasierung und konnten in ihrem Kollektiv zeigen, dass Patientinnen mit leptomeningealer Metastasierung signifikant häufiger ein triple-negatives Mammakarzinom aufweisen. Auch in unserem Kollektiv konnten wir diesen signifikanten Zusammenhang nachweisen.

Wu et al. (2015) evaluierten in ihrer Studie 632 Patienten mit ZNS-Metastasen bei unterschiedlichen Primärtumoren. In dieser Studie zeigte sich, dass Patientinnen mit Mammakarzinom ein höheres Risiko für Metastasen im Hippocampus und der perihippocampalen Region aufweisen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit NSCLC oder anderen Primärtumoren, allerdings zeigte sich dies nicht statistisch

signifikant. „Alter \leq 60 Jahre“ zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für Metastasen im Hippocampus. In einer Studie von Sun et al. (2016) mit 314 Mammakarzinom-Patientinnen betrug die Inzidenz von Hippocampus-Metastasen 4,1%. In unserem Kollektiv zeigte sich eine ähnliche Inzidenz, 15 Patientinnen (5,0%) wiesen Metastasen im Hippocampus auf. Patientinnen mit negativem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus wiesen signifikant häufiger Metastasen im Hippocampus auf. Im klinischen Alltag könnte dieses Ergebnis dazu genutzt werden, Patientinnen zu selektieren, die von einer Hippocampus-sparenden Ganzhirnbestrahlung profitieren könnten. Dem Hippocampus kommt bei der Gedächtnisbildung eine entscheidende Rolle zu. Im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung kann es zu Schädigung des Hippocampus und damit zu Einschränkungen der neurokognitiven Fähigkeiten kommen. Durch eine Hippocampus-sparende Ganzhirnbestrahlung könnte das Risiko für solche Nebenwirkungen minimiert werden. Tsai et al. (2015) konnten in einer Studie nachweisen, dass die Erhaltung der neurokognitiven Fähigkeiten signifikant mit der Strahlungs-dosis im Bereich des Hippocampus korreliert. Es gilt also abzuwägen zwischen dem verbesserten neurokognitiven Outcome und dem Risiko für das Neuauftreten von Metastasen im Hippocampus. Auch wenn die Inzidenz von Hippocampus-Metastasen niedrig ist und Patientinnen durch eine Hippocampus-sparende Ganzhirnbestrahlung weniger neurokognitive Einschränkungen aufweisen, ist es sinnvoll, Patientinnen entsprechend ihres Risikos für Hippocampus-Metastasen zu selektieren. So könnte vielleicht das Outcome betroffener Patientinnen verbessert werden. Unsere Ergebnisse basieren allerdings auf einer sehr geringen Fallzahl, so dass diese in einer größeren Kohorte zunächst untersucht werden sollten.

Aus den Ergebnissen bezüglich betroffener Hirnregionen in Abhängigkeit vom tumorbiologischen Subtyp ergeben sich mehrere Schlussfolgerungen. Zum einen könnte im klinischen Alltag bei Patientinnen der unterschiedlichen Subgruppen des Mammakarzinoms vermehrt auf eine entsprechende Symptomatik geachtet werden, je nach dem, in welcher Hirnregion ein erhöhtes Risiko für Metastasen besteht. Das heißt, bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom könnte auf eine Kleinhirnsymptomatik geachtet werden. Des Weiteren könnte mit Hilfe

experimenteller Studien eventuell untersucht werden, was zu diesen unterschiedlichen Metastasierungsmustern bei verschiedenen Subtypen führt. Daraus könnten sich womöglich neue Strategien zur Prävention oder Therapie der Metastasen ergeben.

4.3 ZNS-Metastasierungsmuster und vorausgegangene Therapien

Die Analyse bezüglich einer Korrelation zwischen dem Metastasierungsmuster und vorausgegangenen Therapien des Mammakarzinoms ergab, dass HER2-positive Patientinnen, die mit Trastuzumab therapiert wurden, eine signifikant geringere Anzahl an ZNS-Metastasen aufwiesen im Vergleich zu HER2-positiven Patientinnen, die kein Trastuzumab erhielten. Einen protektiven Effekt von Trastuzumab ergab sich ebenfalls in einer Analyse von Duchnowska et al. (2015), die zeigte, dass eine Therapie mit Trastuzumab das Risiko für eine frühe ZNS-Metastasierung senkt. Zu demselben Ergebnis kam auch Zhang et al. (2014): Patientinnen, die Trastuzumab erhielten, wiesen einen längere Zeitdauer zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und ZNS-Metastasierung auf. Auch Witzel et al. (2011) konnten in ihrer Analyse zeigen, dass eine Fortführung der Therapie von ZNS-Metastasen mit Trastuzumab einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat im Vergleich zum Absetzen der Therapie. Dennoch wird der Einfluss von Trastuzumab auf die Entwicklung von ZNS-Metastasen kontrovers diskutiert. Kaplan et al. (2015) konnten in einer Studie mit 132 Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom eine signifikant erhöhte Inzidenz von ZNS-Metastasen bei Patientinnen, die Trastuzumab erhalten hatten, nachweisen (58,5% vs. 24,1%, $p < 0,001$). Wohingegen andere Studien (Lai et al., 2004; Lower et al., 2003) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen feststellen konnten. Einige Autoren sind der Meinung, Trastuzumab habe ein zu großes Molekulargewicht, um die Blut-Hirn-Schranke in ausreichendem Maße zu penetrieren (Duchnowska und Szczylik, 2005; Pestalozzi und Brignoli, 2000). Stemmler et al. (2007) konnten aber zeigen, dass die Blut-Hirn-Schranke im

Rahmen einer Meningeosis carcinomatosa oder nach Bestrahlung beeinträchtigt ist und es so zu einer höheren Konzentration von Trastuzumab im Liquor kommt.

Des Weiteren zeigte sich in unserem Kollektiv eine erhöhte Inzidenz der leptomeningealen Metastasierung bei triple-negativen Patientinnen, die zuvor eine Therapie mit Bevacizumab erhalten hatten. Dieses Ergebnis muss in einem größeren Kollektiv erneut untersucht werden, da wir lediglich eine geringe Fallzahl (n=28) für diese Subgruppe in unserem Kollektiv hatten und es bisher keine publizierten Daten zum Vergleich gibt.

Auch hier gilt es die Zusammenhänge in weiteren Studien und experimentellen Modellen genauer zu analysieren, um die Therapie der Patientinnen zu optimieren und gegebenenfalls präventive Maßnahmen einleiten zu können um eine ZNS-Metastasierung hinauszuzögern oder gar zu verhindern.

4.4 ZNS-Metastasierungsmuster und Prognose

Bezüglich des Einfluss des Metastasierungsmusters auf das Gesamtüberleben der Patientinnen sind mehrere Daten publiziert. In unserem Kollektiv stellten in der univariaten Analyse eine leptomeningeale Metastasierung sowie Metastasen im Occipitallappen prognostisch ungünstige Faktoren dar. Dies konnten wir in der multivariaten Analyse allerdings nicht belegen. Hier zeigten sich das Alter, keine OP oder Bestrahlung sowie HER2-Negativität als unabhängige Variablen, die sich prognostisch ungünstig auf das Gesamtüberleben auswirken. Die Anzahl der ZNS-Metastasen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In einer Studie von Jo et al. (2012) wiesen Patientinnen mit leptomeningealer Metastasierung ein medianes Gesamtüberleben von 3,3 Monaten auf. Nam et al. (2008) und Hyun et al. (2016) beschrieben in ihren Kollektiven ebenfalls eine leptomeningeale Metastasierung als prognostisch ungünstig für das Überleben der Patientinnen nach Diagnose der ZNS-Metastasierung.

In mehreren Studien konnte ein Einfluss der Metastasenanzahl auf das Überleben der Patientinnen im Gegensatz zu unserem Kollektiv festgestellt werden. Shen et al. (2015) konnten in ihrem Kollektiv in der multivariaten Analyse neben einem HER2-positiven Mammakarzinom und jungem Alter auch eine einzelne ZNS-Metastase als Prädiktoren für ein längeres Gesamtüberleben nachweisen. Mehr als drei ZNS-Metastasen zeigten sich bei Anders et al. (2011) und Minisini et al. (2013) als prognostisch ungünstiger Faktor für das Gesamtüberleben. Ebenso korrelierten multiple ZNS-Metastasen in einer Studie von Bai et al. (2010) mit einem kürzeren Gesamtüberleben.

Insgesamt konnten wir sowohl den Einfluss des tumorbiologischen Subtyps als auch vorausgegangener Therapien auf das Verteilungsmuster und die Anzahl der ZNS-Metastasen in unserer Analyse zeigen. Des Weiteren zeigte sich in unserem Kollektiv, dass das Verteilungsmuster die Prognose der Patientinnen zu beeinflussen scheint, dies konnten wir allerdings nicht in der multivariaten Analyse bestätigen. Die Stärke dieser Analyse liegt insbesondere in der Größe des Kollektivs und dem einheitlichen Primärtumor der ZNS-Metastasierung.

Limitierende Faktoren stellen zum einen die teilweise nicht vollständige Dokumentation der Krankengeschichte einiger Patientinnen dar, zum anderen erhielten nicht alle Patientinnen eine MRT zur diagnostischen Bildgebung, einige Patientinnen (12,7%) hatten lediglich eine CT erhalten. Dies führt zu potentiellen Einschränkungen in der Bildauswertung, da MRT-Bilder eine höhere Sensitivität und somit eine wesentlich detaillierte Auswertung zulassen, die Vergleichbarkeit des Bildmaterials ist dadurch eingeschränkt. Insbesondere kleine Metastasen werden im CT nicht erfasst und können mittels MRT besser detektiert werden (Golfieri et al., 1991; Suzuki et al., 2004).

Auch haben wir in unserem Kollektiv nicht das Volumen der einzelnen Metastasen und des Gehirns erfasst. Perera et al. (2012) konnten zum Beispiel im Maus-Modell zeigen, dass das Metastasenvolumen in Mäusen, die 231-BR-HER2-Zellen (HER2-positiv) injiziert bekommen haben, signifikant größer war im Vergleich zu Mäusen, die 231-BR-Zellen (HER2-negativ) injiziert bekamen. Bei beiden Zelllinien zeigte sich außerdem, dass Mäuse, die weniger Metastasen entwickelt

hatten, ein größeres Metastasenvolumen aufwiesen. Anzahl und Volumen der Metastasen scheinen also zusammenzuhängen und auch der tumorbiologische Subtyp scheint Einfluss auf das Volumen zu haben. In unserer Studie haben wir das Volumen allerdings nicht erfasst, deswegen sollte in weiteren Studien dieser Punkt miteinbezogen werden, um die genauen Zusammenhänge analysieren zu können.

Unsere Daten wurden auf Grundlage eines retrospektiven Studiendesigns gewonnen. Zur Bestätigung der Ergebnisse wäre in einem nächsten Schritt unter anderem eine prospektive Studie sinnvoll. Des Weiteren bieten sich experimentelle Forschungsprojekte an, um Mechanismen für die unterschiedlichen Verteilungsmuster der ZNS-Metastasen zu untersuchen. Außerdem ist es nötig, die Ergebnisse, die nur sehr kleine Subgruppen betrafen, in einem größeren Kollektiv erneut zu evaluieren.

Zusammenfassend haben wir mit unserer Studie neue Daten bezüglich der Entwicklung von ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom in Abhängigkeit vom Subtyp und vorausgegangenen Therapien evaluiert, die bei der Weiterentwicklung von Diagnostik und Therapie helfen können.

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde eine steigende Inzidenz der ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom verzeichnet. Diese sind ein limitierender Faktor für die Lebensqualität betroffener Patientinnen und mit einer eingeschränkten Prognose verbunden. Auch wenn Risikofaktoren für eine ZNS-Metastasierung bereits identifiziert werden konnten und Einflussfaktoren auf die Prognose der Patientinnen in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnten, ist nur wenig über Verteilungsmuster von ZNS-Metastasen bekannt.

Von 300 Patientinnen mit ZNS-Metastasen eines Mammakarzinoms aus vier Zentren wurde neben den klinischen Daten auch das radiologische Bildmaterial erneut ausgewertet. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass der tumorbiologische Subtyp des Mammakarzinoms nicht nur die Anzahl der ZNS-Metastasen, sondern auch das Verteilungsmuster beeinflusst. So zeigten Patientinnen mit positivem Hormonrezeptor und HER2-Überexpression eine geringere Anzahl an ZNS-Metastasen. Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom wiesen häufiger Metastasen im Cerebellum auf (59,8% vs. 44,5%, $p=0,021$) und triple-negative Mammakarzinome metastasierten häufiger in die Meningen (31,4% vs. 18,3%, $p=0,038$). Hippocampus-Metastasen dagegen treten vermehrt bei negativem Hormonrezeptorstatus auf.

Ebenso zeigte sich eine Abhängigkeit der Anzahl und Verteilung der Metastasen von vorausgegangenen Therapien. Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, die Trastuzumab vor der ZNS-Metastasierung erhalten haben, wiesen weniger ZNS-Metastasen auf (8 Metastasen vs. 11 Metastasen, $p<0,001$).

In der univariaten Analyse waren ein Befall des Occipitallappen (5 Monate vs. 3 Monate, $p=0,012$) und eine leptomeningeale Metastasierung (5 Monate vs. 3 Monate, $p=0,025$) mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Dies konnte sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigen. Auch die Anzahl der ZNS-Metastasen beeinflusste in unserer Kohorte das Überleben nicht.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass verschiedene Faktoren das Metastasierungsmuster im ZNS beeinflussen und dieses wiederum eventuell Einfluss auf die Prognose hat. Welche Mechanismen zur ZNS-Metastasierung führen und das Verteilungsmuster beeinflussen, muss in weiteren prospektiven und experimentellen Studien analysiert werden. Insbesondere die Ergebnisse der Subgruppenanalyse müssen in größeren Kollektiven erneut evaluiert werden.

6 Summary

During the past years an increasing incidence of CNS metastases in breast cancer patients has been registered. They are a limiting factor for the patients` quality of life and associated with a poor prognosis. Even though risk factors of CNS metastases have been identified and determinants of the patients` prognosis have been proved in different studies, little is known about patterns of CNS metastases.

In addition to the clinical data, the radiological images of 300 patients with CNS metastases from breast cancer have been re-evaluated.

The statistical analysis showed that the tumour subtype of the primary breast cancer tumour not only affects the number of CNS metastases but also the pattern of those metastases. Patients with a hormone receptor-positive and HER2-positive primary tumour had a significantly lower number of CNS metastases. Furthermore, patients with HER2-positive breast cancer had more often cerebellar metastases (59.8% vs. 44.5%, $p=0.021$) whereas patients with triple-negative breast cancer developed leptomeningeal disease more often (31.4% vs. 18.3%, $p=0.038$) and hippocampal metastases occurred more frequently in breast cancer with a negative hormone receptor state.

There was also a correlation between the number and distribution of CNS metastases and the preceding therapies. Patients with HER2-positive breast cancer which were treated with trastuzumab before the diagnosis of CNS metastases developed a lower number of CNS metastases (8 metastases vs. 11 metastases, $p<0.001$).

In the univariate analysis occipital lobe metastases (5 months vs. 3 months, $p=0.012$) and leptomeningeal disease (5 months vs. 3 months, $p=0.025$) were associated with a shorter overall survival. This assumption was not confirmed by the multivariate analysis. Furthermore, the number of CNS metastases did not affect the survival in our cohort.

With our study we were able to show that different factors influence the patterns of CNS metastases and this, in turn, may influence the prognosis.

Which mechanisms influence the CNS metastasis and the pattern should be analysed in further prospective and experimental studies. Especially the results of the subgroups should be re-evaluated with larger collectives.

7 Literaturverzeichnis

Anders CK, Deal AM, Miller CR, Khorram C, Meng H, Burrows E, Livasy C, Fritchie K, Ewend MG, Perou CM and Carey LA (2011) The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer* 117: 1602-11

Bai B, Yuan ZY, Liu DG, Teng XY and Wang SS (2010) Clinical features and survival analysis of different subtypes of patients with breast cancer brain metastases. *Chin J Cancer* 29: 413-9

Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P and Sawaya RE (2004) Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22: 2865-72

Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelman R and Winer E (2003) Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 97: 2972-7

Berghoff A, Bago-Horvath Z, De Vries C, Dubsky P, Pluschnig U, Rudas M, Rottenfusser A, Knauer M, Eiter H, Fitzal F, Dieckmann K, Mader RM, Gnant M, Zielinski CC, Steger GG, Preusser M and Bartsch R (2012) Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes. *Br J Cancer* 106: 440-6

Boogerd W, Vos VW, Hart AA and Baris G (1993) Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 15: 165-74

Clayton AJ, Danson S, Jolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, Wilkinson PM, Welch RS, Magee B, Wilson G, Howell A and Wardley AM (2004) Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 91: 639-43

De Ieso PB, Schick U, Rosenfelder N, Mohammed K and Ross GM (2015) Breast cancer brain metastases - A 12 year review of treatment outcomes. *Breast* 24: 426-33

Delattre JY, Krol G, Thaler HT and Posner JB (1988) Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45: 741-4

Di Stefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN and Blumenschein GR (1979) The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 44: 1913-1918

Duchnowska R, Biernat W, Szostakiewicz B, Sperinde J, Piette F, Haddad M, Paquet A, Lie Y, Czartoryska-Arlukowicz B, Wysocki P, Jankowski T, Radecka B, Foszczynska-Kloda M, Litwiniuk M, Debska S, Weidler J, Huang W, Buyse M, Bates M and Jassem J (2012) Correlation between quantitative HER-2 protein expression

and risk for brain metastases in HER-2+ advanced breast cancer patients receiving trastuzumab-containing therapy. *Oncologist* 17: 26-35

Duchnowska R, Jassem J, Goswami CP, Dundar M, Gokmen-Polar Y, Li L, Woditschka S, Biernat W, Sosinska-Mielcarek K, Czartoryska-Arlukowicz B, Radecka B, Tomasevic Z, Stepniak P, Wojdan K, Sledge GW, Jr., Steeg PS and Badve S (2015) Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients. *J Neurooncol* 122: 205-16

Duchnowska R and Szczylik C (2005) Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev* 31: 312-8

Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, Gutteridge E, Robertson JF, Hornbuckle J and Cheung KL (2004) Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16: 345-9

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D and Bray F (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France (Online im Internet) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (Stand 29.10.2016, 23:24)

Fokas E, Henzel M, Hamm K, Grund S and Engenhardt-Cabillic R (2012) Brain metastases in breast cancer: analysis of the role of HER2 status and treatment in the outcome of 94 patients. *Tumori* 98: 768-74

Frisk G, Svensson T, Backlund LM, Lidbrink E, Blomqvist P and Smedby KE (2012) Incidence and time trends of brain metastases admissions among breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer* 106: 1850-3

Fromm S, Bartsch R, Rudas M, de Vries A, Wenzel C, Steger GG, Zielinski CC, Poetter R and Dieckmann K (2008) Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. *Breast* 17: 512-6

Golfieri R, Cherryman GR, Olliff JF and Husband JE (1991) [Comparative evaluation of computerized tomography/magnetic resonance (1.5 T) in the detection of brain metastasis]. *Radiol Med* 82: 27-34

Honda Y, Aruga T, Yamashita T, Miyamoto H, Horiguchi K, Kitagawa D, Idera N, Goto R and Kuroi K (2015) Prolonged survival after diagnosis of brain metastasis from breast cancer: contributing factors and treatment implications. *Jpn J Clin Oncol* 45: 713-8

Hyun JW, Jeong IH, Joung A, Cho HJ, Kim SH and Kim HJ (2016) Leptomeningeal metastasis: Clinical experience of 519 cases. *Eur J Cancer* 56: 107-14

Jo KI, Lim DH, Kim ST, Im YS, Kong DS, Seol HJ, Nam DH and Lee JI (2012) Leptomeningeal seeding in patients with brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurooncol* 109: 293-9

Kaplan MA, Ertugrul H, Firat U, Kucukoner M, Inal A, Urakci Z, Pekkoly Z and Isikdogan A (2015) Brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer patients who received chemotherapy with or without trastuzumab. *Breast Cancer* 22: 503-9

Kuba S, Ishida M, Nakamura Y, Yamanouchi K, Minami S, Taguchi K, Eguchi S and Ohno S (2014) Treatment and prognosis of breast cancer patients with brain metastases according to intrinsic subtype. *Jpn J Clin Oncol* 44: 1025-31

Kuhn MJ, Hammer GM, Swenson LC, Youssef HT and Gleason TJ (1994) MRI evaluation of "solitary" brain metastases with triple-dose gadoteridol: comparison with contrast-enhanced CT and conventional-dose gadopentetate dimeglumine MRI studies in the same patients. *Comput Med Imaging Graph* 18: 391-9

Kwon HC, Oh SY, Kim SH, Lee S, Kwon KA, Choi YJ, Cho GJ, Kim YS, Lee M, Lee JH, Kim DC, Lee HS, Cho SH and Kim HJ (2010) Clinical outcomes and breast cancer subtypes in patients with brain metastases. *Onkologie* 33: 146-52

Lai R, Dang CT, Malkin MG and Abrey LE (2004) The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 101: 810-6

Lee YT (1983) Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 23: 175-80

Lekanidi K, Evans AL, Shah J, Jaspán T, Baker L and Evans AJ (2013) Pattern of brain metastatic disease according to HER-2 and ER receptor status in breast cancer patients. *Clin Radiol* 68: 1070-3

Lentzsch S, Reichardt P, Weber F, Budach V and Dorken B (1999) Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Eur J Cancer* 35: 580-5

Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A and Winer EP (2008) Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 113: 2638-45

Lower EE, Drosick DR, Blau R, Brennan L, Danneman W and Hawley DK (2003) Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 4: 114-9

Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, De Franco J and Rugo HS (2008) Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 88: 359-65

Minisini AM, Moroso S, Gerratana L, Giangreco M, Iacono D, Poletto E, Guardascione M, Fontanella C, Fasola G and Puglisi F (2013) Risk factors and survival outcomes in patients with brain metastases from breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 30: 951-6

- Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH and Ro J (2008) Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 10: R20
- Nathoo N, Toms SA and Barnett GH (2004) Metastases to the brain: current management perspectives. *Expert Rev Neurother* 4: 633-40
- Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL and Geinitz H (2011) Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer* 117: 2505-12
- Niwinska A, Olszewski W, Murawska M and Pogoda K (2011) Triple-negative breast cancer with brain metastases: a comparison between basal-like and non-basal-like biological subtypes. *J Neurooncol* 105: 547-53
- Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH and Hall WA (1996) Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 78: 1781-8
- Oltean D, Dicu T and Eniu D (2009) Brain metastases secondary to breast cancer: symptoms, prognosis and evolution. *Tumori* 95: 697-701
- Pelletier EM, Shim B, Goodman S and Amonkar MM (2008) Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis. *Breast Cancer Res Treat* 108: 297-305
- Perera M, Ribot EJ, Percy DB, McFadden C, Simeone C, Palmieri D, Chambers AF and Foster PJ (2012) In Vivo Magnetic Resonance Imaging for Investigating the Development and Distribution of Experimental Brain Metastases due to Breast Cancer. *Translational Oncology* 5: 217-225
- Pestalozzi BC and Brignoli S (2000) Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 18: 2349-51
- Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, Crivellari D, Fey MF, Murray E, Pagani O, Simoncini E, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A and International Breast Cancer Study G (2006) Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 17: 935-44
- Robert Koch-Institut (2012) Krebs in Deutschland. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 74
- Sanna G, Franceschelli L, Rotmensz N, Botteri E, Adamoli L, Marengi C, Munzone E, Cossu Rocca M, Verri E, Minchella I, Medici M, Catania C, Magni E, Goldhirsch A and Nole F (2007) Brain metastases in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Res* 27: 2865-9
- Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA and Twijnstra A (2002) Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94: 2698-705

Shen Q, Sahin AA, Hess KR, Suki D, Aldape KD, Sawaya R and Ibrahim NK (2015) Breast cancer with brain metastases: clinicopathologic features, survival, and paired biomarker analysis. *Oncologist* 20: 466-73

Shmueli E, Wigler N and Inbar M (2004) Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer* 40: 379-82

Smedby KE, Brandt L, Backlund ML and Blomqvist P (2009) Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 101: 1919-24

Soffiatti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, Heimans J, Hildebrand J, Hoskin P, Kalljo M, Krauseneck P, Marosi C, Siegal T and Vecht C (2006) EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 13: 674-81

Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Suh J, Weil RJ, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N and Mehta M (2013) 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* 112: 467-72

Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N and Heinemann V (2007) Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier. *Anticancer Drugs* 18: 23-8

Sun B, Huang Z, Wu S, Shen G, Cha L, Meng X, Ding L, Wang J and Song S (2016) Incidence and relapse risk of intracranial metastases within the perihippocampal region in 314 patients with breast cancer. *Radiother Oncol* 118: 181-6

Suzuki K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Ando M, Shima K, Sako C, Ito G and Shimokata K (2004) Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnoses of brain metastases of lung cancer. *Lung Cancer* 46: 357-60

Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P and Goncalves A (2012) Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer Res* 32: 4655-62

Tarhan MO, Demir L, Somali I, Yigit S, Erten C, Alacacioglu A, Ellidokuz H, Seseogullari O, Kucukzeybek Y, Can A, Dirican A, Bayoglu V and Akyol M (2013) The clinicopathological evaluation of the breast cancer patients with brain metastases: predictors of survival. *Clin Exp Metastasis* 30: 201-13

Tomasevic Z, Radosevic-Jelic L, Jovanovic D, Milovanovic Z, Tomasevic ZM, Jelic S and Borojevic N (2009) Brain metastases as late breast cancer relapse. Single institution experience and review of the literature. *J BUON* 14: 225-8

Tomasevic Z, Tomasevic ZM, Kovac Z and Milovanovic Z (2014) Breast cancer metastases to cerebellum. *J Clin Oncol* 32 e11600

Tomasevic ZI, Rakocevic Z, Tomasevic ZM, Milovanovic Z, Inic M, Kolarevic D, Lukic V and Kovac Z (2012) Incidence of brain metastases in early stage HER2 3+ breast cancer patients; is there a role for brain CT in asymptomatic patients? *J BUON* 17: 249-53

Tsai PF, Yang CC, Chuang CC, Huang TY, Wu YM, Pai PC, Tseng CK, Wu TH, Shen YL and Lin SY (2015) Hippocampal dosimetry correlates with the change in neurocognitive function after hippocampal sparing during whole brain radiotherapy: a prospective study. *Radiat Oncol* 10: 253

Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW and Lane WW (1983) Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 52: 2349-54

Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, Stark AM and Steeg PS (2005) Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 167: 913-20

Witzel I, Kantelhardt EJ, Milde-Langosch K, Ihnen M, Zeitz J, Harbeck N, Janicke F and Muller V (2011) Management of patients with brain metastases receiving trastuzumab treatment for metastatic breast cancer. *Onkologie* 34: 304-8

Wu SG, Rao MY, Zhou J, Lin Q, Wang ZJ, Chen YX and He ZY (2015) Distribution of metastatic disease in the brain in relation to the hippocampus: a retrospective single-center analysis of 6064 metastases in 632 patients. *Oncotarget* 6: 44030-6

Yan M, Lü HM, Liu ZZ, Liu H, Zhang MW, Sun XB and Cui SD (2013) High risk factors of brain metastases in 295 patients with advanced breast cancer. *Chin Med J (Engl)* 126: 1269-1275

Yau T, Swanton C, Chua S, Sue A, Walsh G, Rostom A, Johnston SR, O'Brien ME and Smith IE (2006) Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol* 45: 196-201

Zhang T, Li Q, Xu B, Zhang P, Yuan P, Ma F, Wang J and Fan Y (2014) [Breast cancer brain metastases: clinical and prognostic characteristics of different biological subtypes]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 36: 697-702

8 Abkürzungsverzeichnis

BMBC	Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany
cCT	craniale Computertomographie
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
ER	Östrogenrezeptor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
MRT	Magnetresonanztomographie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OP	Operation
PR	Progesteronrezeptor
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistik- und Analyse-Software)
TNM	Tumorstatus, Nodalstatus, Metastasierung
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Altersverteilung bei Diagnose des Mammakarzinoms	13
Abbildung 2: Altersverteilung bei Diagnose der ZNS-Metastasierung	16
Abbildung 3: Verteilung - Zeitdauer Erstdiagnose Mammakarzinom bis Diagnose ZNS-Metastasierung	17
Abbildung 4: Verteilung - Zeitdauer von viszeraler Metastasierung bis ZNS-Metastasierung.....	18
Abbildung 5: Halblogarithmische Darstellung der Verteilung der Metastasenanzahl	19
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der ZNS-Metastasen	21
Abbildung 7: Betroffene Hirnregionen bei Mammakarzinom-Patientinnen	21
Abbildung 8: Metastasen im Cerebellum in Abhängigkeit vom HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms	25
Abbildung 9: Metastasen im Cerebellum in Abhängigkeit vom HER2-Rezeptorstatus der ZNS-Metastase	25
Abbildung 10: Meningeosis carcinomatosa in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus	26
Abbildung 11: Metastasen im Hippocampus in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus des Mammakarzinoms	27
Abbildung 12: Metstasen im Hippocampus in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus des Mammakarzinoms	27
Abbildung 13: Meningeosis carcinomatosa in Abhängigkeit von einer Bevacizumab-Therapie	29
Abbildung 14: Meningeosis carcinomatosa in Abhängigkeit von einer Bevacizumab-Therapie bei triple-negativem Mammakarzinom	30
Abbildung 15: Verteilung - Überleben.....	31
Abbildung 16: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von Metastasen im Occipitallappen.....	32
Abbildung 17: Überlebensfunktionen in Abhängigkeit von einer leptomeningealen Metastasierung.....	33

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika Mammakarzinom	14
Tabelle 2: Therapie vor Diagnose der ZNS-Metastasierung.....	15
Tabelle 3: Histologische Charakteristika und Therapie der ZNS-Metastasierung.	19
Tabelle 4: Anzahl der ZNS-Metastasen.....	20
Tabelle 5: Lokalisation der ZNS-Metastasen.....	22
Tabelle 6: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit vom Östrogenrezeptorstatus	23
Tabelle 7: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit vom Progesteronrezeptorstatus	23
Tabelle 8: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit vom HER2-Rezeptorstatus	24
Tabelle 9: Anzahl der ZNS-Metastasen in Abhängigkeit von einer Trastuzumab- Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom	28
Tabelle 10: Multivariate Analyse des Sterberisikos	34

11 Publikationsliste

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht bzw. auf Kongressen vorgestellt.

Posterbeitrag:

Laakmann E, Scriba V, Grzyska U, Hesse T, Würschmidt F, Park-Simon T, Loibl S, von Minckwitz G, Witzel I, Müller V (2015).

„Hirnmetastasierungsmuster beim metastasierten Mammakarzinom in Abhängigkeit von der Tumorbiologie: Subanalyse im Rahmen des BMBC Registers.“

TraFo Symposium, Düsseldorf, 22.10.2015 - 23.10. 2015

Vortrag:

Laakmann E, Scriba V, Grzyska U, Hesse T, Würschmidt F, Park-Simon T, Loibl S, von Minckwitz G, Fehm T, Möbus V, Schmalfeldt B, Witzel I, Müller V (2016).

„Lokalisation von Hirnmetastasen beim metastasierten Mammakarzinom in Abhängigkeit von Tumorbiologie und Behandlung - ein Subprojekt des nationalen Registers BMBC"

36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Dresden, 26.05.2016 - 28.05.2016

Publikation:

Laakmann E, Witzel I, Scriba V, Grzyska U, zu Eulenburg C, Burchardi N, Hesse T, Würschmidt F, Fehm T, Möbus V, von Minckwitz G, Loibl S, Park-Simon T-W and Mueller V (2016).

Radiological Patterns of Brain Metastases in Breast Cancer Patients: A Subproject of the German Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC) Registry.

International Journal of Molecular Sciences 17: 1615

12 Danksagung

Die vorliegende Dissertation ist durch die engagierte Mithilfe zahlreicher Personen entstanden, denen ich für die angenehme Zusammenarbeit und Hilfe an dieser Stelle danken möchte.

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Müller, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in seinem Institut zu arbeiten, herzlich danken.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Laakmann für die großartige Betreuung, wertvolle Hilfestellung, stete Gesprächsbereitschaft und engagierte Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

Auch möchte ich mich bei Frau Dr. Witzel und Herrn Dr. Grzyska für die Unterstützung bei meiner Arbeit bedanken. Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. zu Eulenburg für die statistische Beratung.

Den Angestellten des gynäkologischen Studiensekretariats, der Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention sowie des Zentralarchivs, die mir insbesondere bei der Aktensuche und Bildauswertung behilflich waren, gilt ebenfalls meine große Dankbarkeit.

Des Weiteren danke ich den folgenden Zentren für die angenehme Zusammenarbeit und Bereitstellung weiterer Patientendaten. Nur dadurch war die Analyse eines solch umfangreichen Kollektivs erst möglich.

- Frau Prof. Dr. Park-Simon, Klinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover
- Herrn Hesse, Frauenklinik des Agaplesion Diakonieklinikums Rotenburg (Wümme)
- Herrn Prof. Dr. Würschmidt, Radiologische Allianz Mörkenstraße, Hamburg

Zuletzt möchte ich mich noch bei meiner Familie und meinem Freund Daniel für die uneingeschränkte Unterstützung, die Motivation und den Trost bei allen Rückschlägen bedanken.

13 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

14 Eidesstattliche Erklärung

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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: