

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Operative Medizin
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

Analyse von neun verschiedenen Prognosescores bei Patientinnen mit Radiatio von Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms

Dissertation

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

vorgelegt von:

Kerstin Riecke
aus Hamburg

Hamburg 2016

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

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

13.07.2017

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. Isabell Witzel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

PD Dr. Katharina Harms-Effenberger

Meiner Familie

In Gedenken an meinen Vater.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
2 Material und Methoden	9
2.1 Patientinnenpopulation	9
2.2 Subtypen des Mammakarzinoms	10
2.3 Performance Status	10
2.4 noscores	11
2.5 Statistische Methoden.....	11
3 Ergebnisse	
3.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs	13
3.1.1 Erstdiagnose Hirnmetastasen.....	13
3.1.2 Zeitpunkt der Erstdiagnose (Primärtumor)	16
3.1.3 Zeitpunkt Erstdiagnose Fernmetastasen	18
3.2 Überlebensanalysen	19
3.2.1 Risikofaktoren.....	19
3.2.2 Prognostische Faktoren.....	24
3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von den Prognosescores	30
4 Diskussion	39
4.1 Überlebenszeiten.....	39
4.2 Prognose- und Risikofaktoren.....	40
4.3 Prognosescores.....	46
4.4 Fehlerdiskussion.....	56
5 Zusammenfassung	57
6 Abstract	58
7 Anhang	59
8 Abbildungsverzeichnis	61
9 Tabellenverzeichnis	61
10 Literaturverzeichnis	62
12 Lebenslauf	69
13 Eidesstattliche Versicherung	70

1 Einleitung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau und laut der American Cancer Society überdies die zweithäufigste Ursache für einen durch Tumorerkrankungen verursachten Tod bei Frauen weltweit (Siegel et al., 2016). Neueren Untersuchungen zufolge erkrankt jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (Eisemann et al., 2013). In Deutschland erkranken jährlich circa 72.000 Frauen an einem invasiven Mammakarzinom (Eisemann et al., 2013).

Hirnmetastasen bilden bei Erwachsenen die größte Gruppe von intrakraniellen, bösartigen Tumoren (Lin et al., 2004) und treten bei ca. 10-30 % der erwachsenen KrebspatientInnen¹ auf (Khuntia et al., 2006).

Mammakarzinome stellen nach Bronchialkarzinomen die zweithäufigste Ursache von Hirnmetastasen dar (Braccini et al., 2013b, Lentzsch et al., 1999, Lin et al., 2004, Witzel et al., 2016). Klinisch manifeste Hirnmetastasen treten bei circa 10-15 % der Patientinnen mit metastatischem Mammakarzinom auf (DiStefano et al., 1979, Khuntia et al., 2006, Pestalozzi et al., 2006).

Autopsien von Mammakarzinompatientinnen zeigten jedoch, dass bei 30 % der Patientinnen Hirnmetastasen vorhanden waren (Pestalozzi et al., 2006, Tsukada et al., 1983).

Die Inzidenz von Hirnmetastasen stieg laut Smedby et al. (Smedby et al., 2009) zwischen den Jahren 1987 und 2006 – vor allem für Bronchial- und Mammakarzinompatientinnen – von 7/100.000 auf 14/100.000 an.

Auch andere Autoren beobachteten einen Anstieg von Hirnmetastasen bei Mammakarzinompatientinnen in den letzten Jahren (Lin und Winer, 2007, Tabouret et al., 2014). Als Gründe hierfür wurden ein verlängertes Überleben, die steigende Inzidenz von Krebserkrankungen, sensitivere Bildgebung (MRT), verbesserte Kontrolle der systemischen Erkrankung durch spezifischere Therapiemöglichkeiten und die alternde Population angegeben (Antoni et al., 2013, Frisk et al., 2012, Khuntia et al., 2006, Witzel et al., 2016).

Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit Hirnmetastasen liegt bei 20 % (Weil et al., 2005), das mediane Überleben variiert auf Grund von Allgemeinzustand, Ausmaß der systemischen Erkrankung und Therapie zwischen 2 und 16 Monaten (Biswas et al., 2006).

¹ Im Folgenden soll im Sinne geschlechtergerechter Sprache die Formulierung „PatientInnen“ verwendet werden, wenn von Patienten und Patientinnen gesprochen wird.

Schwankungen in der Überlebenszeit entstehen auch durch die unterschiedlichen Primärtumorentitäten der Hirnmetastasen, wobei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms im Vergleich zu anderen Primärtumorentitäten deutlich länger leben (Antoni et al., 2013, Kurtz et al., 1981, Lagerwaard et al., 1999).

Berghoff et al. (Berghoff et al., 2012) berichten von einem zwischen 19 und 36 Monaten variierenden hirnmetastasenfreien Intervall zwischen Erstdiagnose und Hirnmetastasendiagnose. Dennoch ist die Prognose und das Überleben auch von Patientinnen mit Mammakarzinomen weiterhin sehr schlecht und die cerebrale Metastasierung stellt auch für sie nach wie vor einen limitierenden Faktor der Erkrankung dar.

In der Literatur werden viele prognostische Faktoren für das Überleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen angegeben. Hierzu zählen unter anderem der Karnofsky Performance Status (KPS) zur Klassifizierung des Allgemeinzustandes, eine extrakranielle Metastasierung, ein kontrollierter Primärtumor, das Alter der Patientin und der molekulare Subtyp des Mammakarzinoms (Antoni et al., 2013, Ogawa et al., 2008, Sperduto et al., 2010, Viani et al., 2012, Zindler et al., 2013). Auf Grund der Vielzahl und der Uneinheitlichkeit der prognostischen Faktoren ist eine Bestätigung von Risikofaktoren und prognostischen Faktoren anhand eines einheitlichen PatientInnenkollektivs wichtig.

Da sich Mammakarzinome in der Biologie und im Verhalten von anderen Primärtumoren unterscheiden, ist es ebenfalls notwendig, brustkrebsspezifische Prognosefaktoren zu definieren.

Um diese Prognosefaktoren sinnvoll im klinischen Alltag nutzen zu können, werden sogenannte „Prognosescores“ erstellt. Eine Vielzahl an unterschiedlichen Prognosescores ist bereits publiziert. Diese Scores setzen sich aus Punktwerten zusammen, die anhand verschiedener prognostischer Faktoren vergeben werden. Unter Zuhilfenahme dieser können Patientinnen in Gruppen mit unterschiedlichen Überlebenszeiten und Prognosen zusammengefasst werden. Die Scores haben im klinischen Alltag vor allem das Ziel, die Therapieentscheidung zu erleichtern und die Patientinnen so vor möglicherweise unnötigen Therapien zu bewahren.

Hirnmetastasen verursachen neben der Lebenszeitverkürzung auch neurologische und kognitive Defizite sowie emotionale Schwierigkeiten (Khuntia et al., 2006, Lin et al., 2004).

Auch wenn Hirnmetastasen seltener auftreten als viszerale oder ossäre Metastasen, stellen sie eine erhebliche Herausforderung für die in der Patientinnenversorgung Tätigen dar (Lin et al., 2004).

Therapieoptionen für Hirnmetastasen beinhalten die Ganzhirnbestrahlung (*whole-brain radiotherapy* (WBRT)), die neurochirurgische Resektion, die stereotaktische Bestrahlung (Stereotaxie) oder eine Kombination aus diesen Therapien (Tabouret et al., 2014). Die Therapie ist aber uneinheitlich und wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert (Antoni et al., 2013). Die Herausforderung, das individuell geeignetste Therapieverfahren für die jeweilige Patientin auszuwählen, lässt die Erstellung und Validierung von Prognosescores notwendig erscheinen.

Der älteste und daher auch am häufigsten im klinischen Alltag verwendete Prognosescore für PatientInnen mit Hirnmetastasen ist der 1997 von Gaspar et al. (Gaspar et al., 1997) publizierte *Recursive partitioning analysis* (RPA) Score, der aus einer mittels WBRT behandelten PatientInnenkohorte entstand. Der größte Nachteil dieses Scores besteht in der ungleichmäßigen Verteilung der Patientinnen auf die drei Prognosegruppen (Nieder und Mehta, 2009), da über zwei Drittel der Patientinnen in der intermediären Gruppe angesiedelt sind und dadurch die prognostische Aussagekraft drastisch sinkt. In der Hoffnung, die klinische Anwendbarkeit und Aussagekraft zu verbessern, wurden zahlreiche weitere Scores, wie der *Graded Prognosis Assessment-Score* (GPA) (Sperduto et al., 2008), der *Basic Score für Hirnmetastasen* (*Basic Score-Brain Metastases*; BS-BM) (Lorenzoni et al., 2004), der *RPA II Score* (Yamamoto et al., 2012), das Scoring-System zur Überlebensvorhersage für PatientInnen, die eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT) erhalten hatten (*Germany Score*) (Rades et al., 2008), und der *Rades Score* von 2011 (Rades et al., 2011), als Alternativen entwickelt. Sämtliche Scores entstanden aus Kollektiven, in denen PatientInnen mit Hirnmetastasen von unterschiedlichen Primärtumoren ausgewertet wurden. Die größte Gruppe stellten hierbei die nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) dar (52.4 % bis 77 % aller Fälle) (Tabouret et al., 2014). Da die klinische Relevanz der Scores aber stark von den Primärtumoren abhängig zu sein schien (Braccini et al., 2013a) und sich Mammakarzinome insbesondere in der Biologie und der Überlebenszeit von anderen Primärtumoren unterscheiden (Niwinska und Murawska, 2012), wurden entitätenspezifische Scores erstellt. Zu diesen brustkrebsspezifischen Scores zählen der *Breast-RPA* (Niwinska und Murawska, 2012), der *Breast-GPA* (Sperduto et al., 2012a) und der *Breast Rades Score* (Rades et al., 2013).

Die Scores unterscheiden sich in der Entität und der Anzahl der inkludierten prognostischen Faktoren, die zwischen zwei und fünf variieren. Der *Karnofsky Performance Status* (KPS) findet sich hierbei als einziger Faktor in allen Scores wieder. Zusätzlich verwendete Faktoren sind eine fehlende oder vorhandene extrakranielle Metastasierung, ein kontrollierter Primärtumor, das Alter, die Anzahl der Hirnmetastasen, der molekulare Subtyp und das Intervall zwischen Diagnose und Bestrahlung der Hirnmetastasen. Die Punktevergabe, die Gewichtung der unterschiedlichen Variablen und die Aufschlüsselung der Gruppen variiert ebenfalls stark zwischen den Scores (siehe im Anhang Tabelle 16 für die detaillierte Aufschlüsselung der Scores).

Bisher konnte sich kein Score in der klinischen Praxis durchsetzen. Aus der Vielzahl der vorhandenen Scores sowie der Diversität der verwendeten Prognosefaktoren wird deutlich, dass die Prognoseeinschätzung schwerfällt.

Die prognostische Bedeutung der bereits publizierten unspezifischen und brustkrebspezifischen Scores soll daher in der vorliegenden Arbeit überprüft werden.

Die Identifikation des besten Scores für die Einteilung von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms in Prognosegruppen, die die Entscheidung für weitere Therapieschritte erleichtern soll, war Ziel der hier vorgestellten Untersuchung. Zum einen sollten Patientinnen mit besonders guter Prognose herausgefiltert werden, um sie einer Maximaltherapie zuführen zu können, zum anderen sollten diejenigen Patientinnen extrahiert werden, die eine besonders schlechte Prognoseeinschätzung hatten, um sie vor unnötigen Therapien zu bewahren.

Ebenfalls war es interessant für uns herauszufinden, ob die spezifischen Brustkrebs-Scores eine höhere Aussagekraft haben als die unspezifischen Prognosescores.

Als Stichprobe diente eine Kohorte von Patientinnen, die wegen Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms eine Radiatio des Neurokraniums im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2012 erhalten hatten.

Da Hirnmetastasen nach wie vor als limitierender Faktor im Überleben sowie der Therapie und der Lebensqualität angesehen werden, war ein weiteres Ziel unserer Untersuchung, Risikofaktoren für die schnellere Entwicklung von Hirnmetastasen sowie prognostische Faktoren für das Überleben von Patientinnen zu validieren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnenpopulation

Die Daten von 139 Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasen wurden retrospektiv aus Krankenakten erhoben. Alle Patientinnen wurden zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt. Die letzte Nachbeobachtung (*follow up*) erfolgte im Januar 2014. Lag zu diesem Zeitpunkt keine Information über den Gesundheitszustand beziehungsweise das Todesdatum der Patientin vor, wurden diese von den behandelnden Hausärzten oder ambulanten Onkologen erfragt.

Daten zu Erstdiagnose des Mammakarzinoms, klinische und histopathologische Parameter wie TNM-Status, Rezeptorstatus, Grading und Histologie des Primärtumors, Therapie des Mammakarzinoms und eventuelle Rezidive wurden erfasst.

Zusätzlich wurden das Datum der Diagnose und die Lokalisation der Metastasierung, deren Therapie und Progress sowie das Vorliegen einer extrakraniellen Metastasierung und Kontrolle des Primärtumors erhoben.

Der Primärtumor wurde als kontrolliert definiert (*control of primary tumour*), wenn kein lokoregionärer Prozess vorlag.

Diverse Informationen zur Hirnmetastasierung, wie Datum der Diagnose und Performance Status anhand des *Karnofsky Performance Status* (KPS) und *Eastern Co-operative Oncology Group Score* (ECOG) zu diesem Zeitpunkt, wurden gesammelt. Schlussendlich wurden noch die Anzahl der Metastasen, die Therapie der Hirnmetastasen sowie die Todesdaten der verstorbenen Patientinnen erfasst.

Zu den meist angewendeten Therapieoptionen zählte die Ganzhirnbestrahlung (WBRT) mit einer Einzeldosis (ED) von 3 Gray (Gy) und einer Gesamtdosis (GD) von 30 Gy, teilweise mit nachfolgendem Boost. Im Bedarfsfall wurden die ED und GD bei der WBRT angepasst. Operable und in ihrer Anzahl limitierte Hirnmetastasen wurden primär operativ entfernt und nachfolgend bestrahlt. Bei Rezidiven der Hirnmetastasen wurde in der Regel eine stereotaktische Bestrahlung oder gegebenenfalls nochmals eine WBRT durchgeführt.

Die Detektion der Hirnmetastasen erfolgte mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie.

2.2 Subtypen des Mammakarzinoms

Für die statistische Auswertung wurde das Patientinnenkollektiv in die benötigten histopathologischen Subtypen unterteilt.

Hierfür wurde der Rezeptorstatus der Hormonrezeptoren Östrogen (ER) und Progesteron (PR) sowie der *human epidermal growth factor receptor 2*-Status (HER2-Status) verwendet. Anhand dieser wurden die Primärtumore in folgende Subtypen eingeteilt: Triple-negativ, Luminal A, Luminal B und HER2. Als Triple-negativ wurden alle HER2-Status-, PR- und ER-Rezeptor-negativen Primärtumoren eingestuft. In die Gruppe des Luminal A-Subtyps wurden alle HER2-negativen, aber ER/PR-positiven Tumore gezählt (HER2-negativ, ER/PR-positiv). In Luminal B waren alle drei Rezeptoren exprimiert (HER2/ER/PR-positiv). Der Subtyp HER2 enthielt alle HER2-positiven und Hormonrezeptor-negativen Tumore (HER2-positiv, ER/PR-negativ).

Der HER2-Rezeptor wurde als positiv bewertet, wenn er in der immunhistochemischen Bewertung (IHC) einen dreifach positiven Score erhalten oder einen zweifach positiven Score sowie eine Genamplifikation (Zentromer zu Chromosom 17) mit dem Verhältnis 2:2 in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) gezeigt hatte.

2.3 Performance Status

Der *Karnofsky Performance Status* (KPS) (Karnofsky et al., 1948) ist eine weitverbreitete Methode zum Errechnen des funktionellen Status beziehungsweise des Gesamtzustandes von KrebspatientInnen (Conill et al., 1990). Hierbei können Punktwerte zwischen 0 und 10 auf einer linearen Skala beziehungsweise 0-100 in Prozentwerten erreicht werden. Die Zahl 10 bzw. 100 % bedeuten keine Einschränkung, 0 / 0 % stehen hierbei für den Tod.

Im Jahr 1960 vereinfachte die *Eastern Co-operative Oncology Group* den KPS in den *ECOG Performance Status* (ECOG) (Zubrod et al., 1960). Dieser besteht aus einer linearen Skala mit Punktwerten von 0 - 5, wobei 0 für keine Einschränkung und 5 für den Tod steht.

2.4 Prognosescores

Die erforderlichen klinischen Daten wurden herausgesucht und die Patientinnen anhand dieser in die Untergruppen der neun verschiedenen Scores für Hirnmetastasen aufgeteilt. Es wurden der *Recursive partitioning analysis* Score (RPA) (Gaspar et al., 1997), der *RPA II* Score (Yamamoto et al., 2012), der *Graded Prognosis Assessment* Score (GPA) (Sperduto et al., 2008), der *Breast-RPA* Score (Niwinska und Murawska, 2012), der *Breast-GPA* Score (Sperduto et al., 2012a), der Basic Score für Hirnmetastasen (*Basic Score-Brain Metastases*; BS-BM) (Lorenzoni et al., 2004), das Scoring-System zur Überlebensvorhersage für PatientInnen, die eine Ganzhirnbestrahlung (WBRT) erhalten hatten (*Germany* Score) (Rades et al., 2008), der *Rades* Score von 2011 (Rades et al., 2011) und der *Breast Rades* Score (Rades et al., 2013) angewendet. Auf Grund fehlender biologischer Parameter konnten der *Le Scodan* Score (Le Scodan et al., 2012) und der *P1PS* Score (Nieder und Dalhaug, 2010) nicht durchgeführt werden. Da nicht für jede Patientin alle erforderlichen prognostischen Faktoren vorlagen, führte dies zu unterschiedlichen Populationsgrößen der einzelnen Scores.

Die Aufschlüsselung der Scores befindet sich im Anhang (Tabelle 16).

2.5 Statistische Methoden

Das hirnmetastasenfreie Überleben wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zur Diagnose der Hirnmetastasen errechnet. Das Gesamtüberleben (*overall survival*) wurde vom Datum der Erstdiagnose bis zum Todeszeitpunkt bzw. bis zum letzten follow up gemessen. Das Gesamtüberleben mit Hirnmetastasen ergab sich aus dem Datum der Erstdiagnose der Hirnmetastasen und dem Todeszeitpunkt bzw. dem letzten follow up. Patientinnen, deren Todesdatum nicht bekannt war, wurden in der Analyse zensiert. Die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die univariate Analyse wurde mittels des Log-rank-Tests sowie der Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die in der univariaten Analyse als statistisch signifikant erachteten Variablen wurden der multivariaten Analyse zugeführt, die mittels der multivariaten Cox-Regressionsanalyse durchgeführt wurde.

Die während der Analyse nicht als signifikant erschienenen Variablen wurden schrittweise entfernt und auf Grund der besseren Übersichtlichkeit nicht in die zusammenfassenden Tabellen übernommen. Das 95 %-Konfidenzintervall wurde für alle Hazard Ratios der Cox-Regression berechnet.

Aus den erhobenen Daten wurden die neun Prognosescores RPA, RPA II, GPA, Breast-RPA, Breast-GPA, BS-BM, Germany Score, Rades 2011 und der Breast Rades Score berechnet. Der prognostische Wert für jeden Score wurde mittels der Kaplan-Meier-Analyse analysiert. Eine univariate Cox-Regression wurde durchgeführt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen feststellen zu können. Für die Fähigkeit der einzelnen Scores, Patientinnen mit einem hohen Risiko für einen frühen Tod zu identifizieren, wurden die Sensitivität, die Spezifität und der positiv prädiktive Wert der jeweils ungünstigsten Unterklasse, ein Versterben innerhalb von drei Monaten vorherzusagen, bestimmt.

Hierbei wurden sowohl eine hohe Spezifität als auch ein hoher positiv prädiktiver Wert als maßgebliche Faktoren für eine hohe Testgüte angesehen.

Umgekehrt wurde für die Fähigkeit, Patientinnen mit einem längerfristigen Überleben (≥ 12 Monate) zu identifizieren, die Sensitivität, Spezifität und der positiv prädiktive Wert der jeweils günstigsten Gruppe für eine 12-Monats-Überlebensvorhersage berechnet. In diesem Fall wurde eine hohe Sensitivität als wichtigster Faktor für die Testgüte angesehen. Die 3- und 12-Monatsgrenzen wurden pragmatisch und analog zur Einteilung von Zindler et al. (Zindler et al., 2013) ausgewählt, um geeignete Patientinnen für eine Maximaltherapie auswählen zu können und um Patientinnen mit einer besonders schlechten Prognose unnötige Therapien ersparen zu können.

Die ROC-Analyse (*Receiver Operating Characteristic*) wurde genutzt, um die jeweilige Sensitivität und Spezifität der Scores, Überlebensvorhersagen machen zu können, zu bestimmen. Die beste Leistung zeigten die Scores mit dem höchsten *Youden Index* (Sensitivität + Spezifität).

Der Bereich unter der ROC-Kurve (*Area under the curve = AUC*) wurde genutzt, um die Scores miteinander zu vergleichen. Unterschiede im p-Wert von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant erachtet. Verfehlten Variablen in der univariaten Analyse die 5 %-Hürde, wurden sie in die multivariate Analyse aufgenommen, wenn sie in der Literatur als wichtige Faktoren beschrieben worden waren. Alle Daten wurden mittels SPSS Statistics 22.0 (IBM, SPSS Inc. Chicago, IL, US) errechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientinnenkollektivs

3.1.1 Erstdiagnose Hirnmetastasen

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurden zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 139 Patientinnen mit Hirnmetastasen (HM) eines Mammakarzinoms bestrahlt.

Das mediane Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung lag bei 55 Jahren, wobei die jüngste Patientin 27 und die älteste 89 Jahre alt war.

Darüber hinaus waren 55 Patientinnen (39,6 %) über 60 Jahre und 84 Patientinnen (60,4 %) unter 60 Jahre alt.

Die Detektion der Hirnmetastasen erfolgte in drei Viertel der Fälle mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und in einem Drittel der Fälle durch Computertomographie (CT).

Bei 25,9 % der Patientinnen stellte sich das Hirn als Erstmanifestationsort der Fernmetastasierung dar und bei 15,8 % (n=22) der Patientinnen manifestierte sich die Fernmetastasierung ausschließlich cerebral.

Etwas über die Hälfte (54,8 %) des Kollektivs entwickelte drei oder mehr Hirnläsionen (n=57). Eine singuläre Hirnmetastasierung wiesen 34,6 % (n=36) auf und je zwei Hirnmetastasen waren bei 10,6 % der Patientinnen (n=11) zu finden.

Im Median lagen zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Hirnmetastasierung 3,4 Jahre (41 Monate).

Die Zeit zwischen der ersten Metastasierung und der Entwicklung von Hirnmetastasen lag im Median bei 10 Monaten (Minimum 1 Monat bis Maximum 133 Monate), wenn die Hirnmetastasen nicht als Erstmanifestation der Fernmetastasierung aufgetreten waren. Eine detaillierte Auflistung aller Ergebnisse ist in Tabelle 1 zu finden.

	Anzahl	SB o. Prozent
Alter bei HM	55 Jahre (median)	SB 27-89 Jahre
Zeiträume		
Erstdiagnose bis HM	41 Monate (median)	SB 0-273 Monate
Metastasen bis HM	10 Monate (median)	SB 1-133 Monate
Bildgebungsverfahren		
- MRT	53	77,9 %
- CT	15	22,1 %
- Unbekannt	71	
Metastasenmanifestation		
- HM als Primärmanifestation	36	25,9 %
- HM als einzige Metastasenmanifestation	22	15,8 %
- Multimodale Metastasierung (Lokalisation Primärmetastasen)		
- Lunge	35	25,2 %
- Leber	24	17,3 %
- Knochen	32	23 %
- Sonstiges	12	8,6 %
Anzahl HM		
1	36	34,6 %
- Solitär	10	27,2 %
- Singulär	26	72,2 %
2	11	10,6 %
3 oder mehr	57	54,8 %
Unbekannt	35	

Anmerkung: SB = Streuungsbreite; HM = Hirnmetastasen

Tabelle 1: Population zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung

70,9 % (n=83) der Patientinnen hatten einen guten Performance Status (ECOG 0 oder 1) zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung.

Bei 40 Patientinnen (28,8 %) wurde/n vor der Bestrahlung die Hirnmetastase/n operativ entfernt. Die restlichen 99 (71,2 %) wurden nur bestrahlt, mehrheitlich mittels *whole brain radiotherapy* (WBRT) und nur in einzelnen Fällen mittels Stereotaxie. Ein Rezidiv ihrer Hirnmetastasierung erlitten 17 Patientinnen und von diesen erlitten drei ein erneutes Rezidiv. Die 6-Monats-, 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensraten mit Hirnmetastasen lagen bei 49,6 %, 37,4 %, 20,9 % und 13,7 %. Für die Zusammenfassung aller Ergebnisse siehe Tabelle 2.

	Anzahl	Prozent
Performance Status		
KPS 90-100 % (ECOG 0)	26	22,2 %
KPS 70-80 % (ECOG 1)	57	48,7 %
KPS 50-60 % (ECOG 2)	31	26,5 %
KPS 30-40 % (ECOG 3)	3	2,6 %
KPS 10-20 % (ECOG 4)	0	
Unbekannt	22	
Therapie HM		
- OP und Radiatio	40	28,8 %
- Radiatio	99	71,2 %
Rezidiv HM		
	17	12,2 %
Therapie		
- WBRT	3	17,6 %
- OP und Radiatio	1	5,9 %
- Stereotaxie	13	76,5 %
Re-Rezidiv HM		
	3	2,2 %
Therapie		
- Stereotaxie	3	100 %
Meningiosis Carcinomatosa		
	6	4,3 %
Überlebensraten		
- 6 Monate	69	49,6 %
- 1 Jahr	52	37,4 %
- 2 Jahre	29	20,9 %
- 3 Jahre	19	13,7 %

Anmerkung: WBRT= whole-brain radiotherapy; KPS= Karnofsky Performance Status; ECOG= Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status

Tabelle 2: Population zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung 2.0

3.1.2 Zeitpunkt der Erstdiagnose (Primärtumor)

Bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms hatten die Patientinnen ein medianes Alter von 51 Jahren. Die jüngste Patientin war 23 Jahre alt, die älteste 89 Jahre. Die Mammakarzinome wiesen in 85,7 % der Fälle (n=84) ein invasiv ductales Wachstum auf und waren in zwei Drittel der Fälle (n=63) schlecht differenziert (Grading G3). Die Aufteilung auf die vier molekularen Subtypklassen erfolgte gleichmäßig zu je einem Viertel. Knapp über die Hälfte der Patientinnen mit gesichertem Rezeptorstatus (n=55) hatte einen HER2-positiven Rezeptorstatus. Die meisten Patientinnen hatten einen *UICC Breast Cancer Status* von 2 (40,2 %; n=47). Dennoch fielen 24,5 % (n=34) mit einem primär metastasierten Mammakarzinom auf. 19,4 % der Patientinnen (n=27) erlitten ein Lokalrezidiv des Mammakarzinoms. Am Ende des Beobachtungszeitraums war 59 % des Kollektivs verstorben (n=82).

Der mediane Beobachtungszeitraum von der Erstdiagnose bis zum letzten Kontakt (*Follow up*) oder bis zum Tod betrug 56 Monate (Minimum 6 Monate bis Maximum 275 Monate). Die genaue Auflistung aller Werte ist in Tabelle 3 zu finden.

	Anzahl	Prozent/SB
Alter		
- Medianes Alter bei Erstdiagnose	51	SB 23-89
Histologie		
- Invasiv ductal	84	85,7 %
- Lobulär	7	7,1 %
- Andere	7	7,1 %
- Unbekannt	41	
Grading		
- G1	1	1 %
- G2	32	33,3 %
- G3	63	65,6 %
- Unbekannt	34	
Hormonrezeptorstatus		
- HER2+	55	52,9 %
- HER2-	49	47,1 %
- unbek. HER2-Status	35	
- ER +	53	49,1 %
- ER -	55	50,9 %
- unbekannter ER-Status	31	
- PR +	47	43,5 %
- PR -	61	56,5 %
- unbekannter PR-Status	31	
Subtyp		
- Triple-negativ	24	23,1 %
- Luminal A	25	24 %
- Luminal B	30	28,9 %
- HER2	25	24 %
- Unbekannt	35	
UICC Breast Cancer Stages		
1 (T1N0)	17	12,2 %
2 (T2N0/1, T1N1, T3N0)	47	33,8 %
3 (T3/4N1)	19	13,7 %
4 (M1)	34	24,5 %
Unbekannt	22	15,8 %
Lokalrezidiv		
- Ja	27	19,4 %
- Nein	111	79,9 %
- Unsicher	1	0,7 %
Überleben insgesamt		
- Verstorben	82	59 %
- Unsicher	57	41 %

Anmerkung: SB = Streuungsbreite, ER = Östrogenrezeptor; PR = Progesteronrezeptor

Tabelle 3: Population zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

3.1.3 Zeitpunkt Erstdiagnose Fernmetastasen

24,5 % der Patientinnen (n=34) stellten sich mit einem bereits primär metastasierten Mammakarzinom vor. Bei den restlichen 75,5 % (n=105) vergingen im Median 3,3 Jahre (39,9 Monate) bis eine Metastasierung auftrat. Bei der Diagnosestellung waren die Patientinnen im Schnitt 54,5 Jahre alt: siehe Tabelle 4.

	Anzahl	Prozent/SB
Medianes Alter bei Metastasierung	54,5 Jahre	SB 27-89
Zeit bis Metastasierung (ohne M1)	Median: 39,9 Monate	SB 1-273,5
Metastasen bei Erstdiagnose		
- M0	105	75,5 %
- M1	34	24,5 %

Tabelle 4: Population zum Zeitpunkt der Metastasierung

3.2 Überlebensanalysen

3.2.1 Risikofaktoren

Für die univariate Überlebensanalyse wurden die Patientinnen anhand ihres Alters in zwei Gruppen – unter 60 Jahre (<60, n=102, 73,4 %) und älter oder gleich 60 Jahre (≥60, n=37, 26,6 %) – eingeteilt. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Altersgruppen in der Analyse festgestellt werden (p=0,086). Tendenziell war das Intervall bis zur Entstehung der Hirnmetastasen bei den älteren Patientinnen kürzer als bei den jüngeren (medianes hirnmetastasenfreies Intervall: 37 vs. 41 Monate). Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus (Östrogenrezeptor- und Progesteronrezeptor-positiv) (n=57) entwickelten signifikant (p<0,001) später Hirnmetastasen als die negativ getesteten Patientinnen (n=51) (medianes hirnmetastasenfreies Intervall: 51 Monate vs. 25 Monate; siehe Abbildung 1).

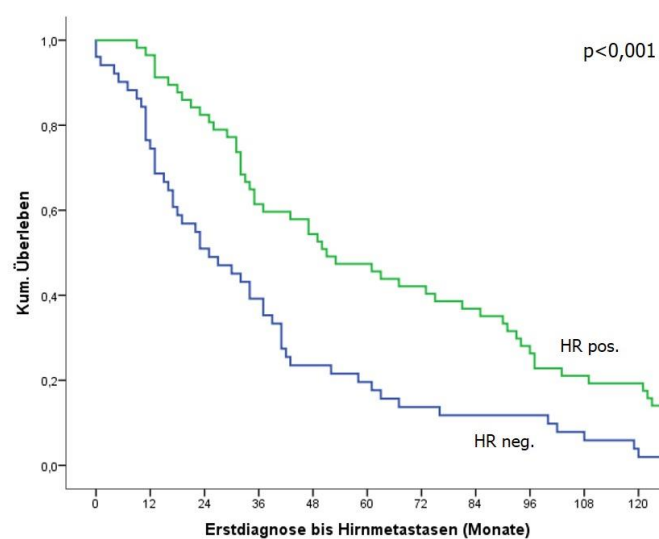


Abbildung 1: hirnmetastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose der Erkrankung in Monaten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subtypen bezüglich der Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zur Entstehung von Hirnmetastasen ($p=0,003$). Am schnellsten entwickelten die Patientinnen mit triple-negativen Tumoren Hirnmetastasen ($n=24$, Zeit Erstdiagnose bis Hirnmetastasen: 23 Monate median). Die HER2-positiven Tumore ($n=25$) hatten eine mediane hirnmetastasenfreie Zeit von 25 Monaten, die Luminal B-Tumore ($n=30$) von 37 Monaten und die Luminal A-klassifizierte Mammakarzinome ($n=25$) entwickelten im Median erst nach 51 Monaten Hirnmetastasen. Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Primärtumor (G3) ($n=63$) entwickelten im Median bereits nach 33 Monaten Hirnmetastasen und damit signifikant ($p=0,04$) früher als Patientinnen mit einem G1- oder G2-Tumor ($n=33$), die ein medianes hirnmetastasenfreies Intervall von 67 Monaten aufwiesen (siehe Abbildung 2).

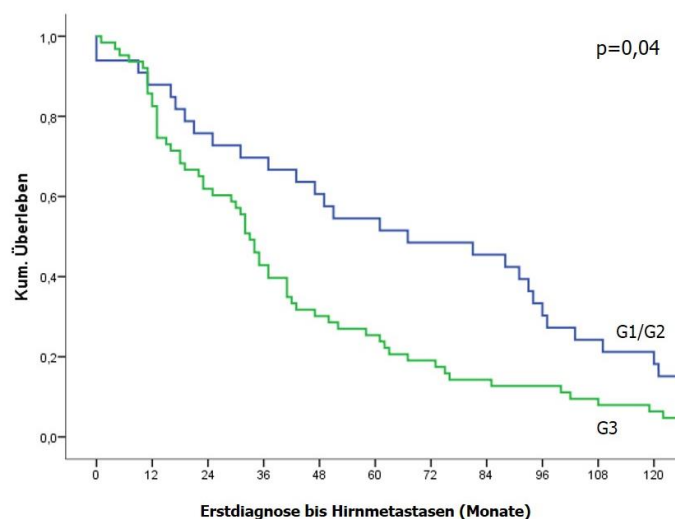


Abbildung 2: hirnmetastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose der Erkrankung in Monaten in Abhängigkeit vom Grading des Primärtumors

Ebenfalls war ein schlechterer TNM-Status signifikant ($p<0,001$) mit einem schnelleren Auftreten von Hirnmetastasen assoziiert. Primär metastasierte Tumore entwickelten im Median nach 16 Monaten Hirnmetastasen ($n=34$), wohingegen T1N0-klassifizierte Primärtumore ($n=17$) erst nach 85 Monaten im Median Hirnmetastasen entwickelten. Der Nodalstatus konnte ebenfalls signifikant ($p<0,001$) mit einem verkürzten hirnmetastasenfreien Intervall in Zusammenhang gebracht werden (≥ 4 befallene Lymphknoten: 29 Monate vs. < 4

befallene Lymphknoten: 51 Monate). Alle Ergebnisse der univariaten Risikofaktoranalyse sind in Tabelle 5 detailliert aufgeführt.

	Anzahl (n)	Zeit Median (Monate)	95 %-CI	p-Wert
Alter Erstdiagnose				0,086
<60 Jahre	102	41	31,11-50,89	
≥60 Jahre	37	37	8,39-65,60	
Hormonrezeptor				
Östrogenrez. (ER)				<0,001
- Positiv	53	53	31,6-74,4	
- Negativ	55	29	19,31-38,69	
Progesteronrez.(PR)				0,001
- Positiv	47	63	30,76-95,24	
- Negativ	61	30	20,82-39,18	
Insgesamt (ER+PR)				<0,001
- Positiv	57	51	32,51-69,49	
- Negativ	51	25	12,01-37,99	
HER2-Status				0,302
- Positiv	55	34	30,04-37,96	
- Negativ	49	41	28,66-53,35	
Subtypen				0,003
- Triple-negativ	24	23	2,6-43,4	
- Luminal A	25	51	21,6-80,4	
- HER2	25	25	16,8-33,1	
- Luminal B	30	37	8-65,9	
TNM-Status				<0,001
- T1N0	17	85	23,15-146,9	
- T2N0/1, T1N1	47	61	43,01-78,91	
- T3N0				
- T3/4 N1	19	34	25,47-42,53	
- M1	34	16	10,29-21,72	
Nodalstatus N				<0,001
- < 4 pos. Nodi	62	51	30,42-71,58	
- ≥ 4 pos. Nodi	32	29	21,61-36,39	
Grading				0,04
- G1/G2	33	67	23,1-110,89	
- G3	63	33	29,1-36,89	

Anmerkung: 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall

Tabelle 5: Zeitspanne bis Hirnmetastasen

In der nachfolgend durchgeführten univariaten Cox-Regressionsanalyse konnten die vorher als statistisch signifikant erschienenen Risikofaktoren bestätigt werden. Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom entwickelten deutlich schneller Hirnmetastasen als die anderen Patientinnen ($p=0,018$; HR 1,76 95-CI 1,1-2,82). Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren war das Risiko, schneller Hirnmetastasen zu entwickeln als die hormonrezeptornegativen Tumore, um 51 % erniedrigt (HR 0,49; 95-CI 0,34-0,74; $p<0,001$). HER2-positive ($p=0,071$) Tumore hatten kein signifikant differierendes Risiko im Gegensatz zu HER2-positiven Tumoren, früher Hirnmetastasen zu entwickeln. Schlecht differenzierte Tumore (Grading G3) entwickelten 1,57-mal schneller Hirnmetastasen als ausdifferenziertere Tumore des Gradings G1 oder G2 (HR 1,57; 95-CI 1,02-2,41; $p=0,043$). Patientinnen, die sich mit einem primärmetastasierten Mammakarzinom vorstellten (primäre Hirnmetastasen wurden aus der Analyse ausgeschlossen), hatten ein viermal so großes Risiko, früher Hirnmetastasen zu entwickeln als die anderen Patientinnen (HR 4,16; 95-CI 2,7-6,44; $p<0,001$). Ebenfalls hatten Patientinnen mit mehr als vier befallenen Lymphknoten ein 2,57-mal so großes Risiko früher Hirnmetastasen zu entwickeln als Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten (HR 2,57; 95-CI 1,61-4,1; $p<0,001$).

Das Alter der Patientinnen konnte nicht signifikant mit einem verkürzten Intervall assoziiert werden ($p=0,09$). Siehe Tabelle 6 für die genauen Ergebnisse der Analyse.

	HR	95 %-CI	p-Wert
Alter			
- (<60 vs. ≥60)	1,49	0,95-2,05	0,09
Genotyp			
- Hormonrezeptor Positivität	0,49	0,34-0,74	<0,001
- Triple-negativ	1,76	1,1-2,82	0,018
- HER2	1,52	0,97-2,39	0,71
Grading			
- (G3 vs. G1/2)	1,57	1,02-2,41	0,043
TNM-Status			
- M1 vs. M0	4,08	2,63-6,33	<0,001
- T1 vs. ≥T2	1,29	0,84-1,98	0,251
- ≥4 Nodi vs. <4	2,57	1,61-4,1	<0,001

Anmerkung: HR = Hazard Ratio, 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall

Tabelle 6: Univariate Cox-Analyse Risikofaktoren

Nachfolgend wurde eine schrittweise multivariate Cox-Analyse durchgeführt, um die in der univariaten Analyse signifikant erschienenen Risikofaktoren zu validieren. Hierbei konnten lediglich eine Primärmetastasierung (ohne Hirnmetastasen als Primärmetastasierung) (HR 5,16; 95-CI 2,77-9,61; $p < 0,001$), der Befall von vier oder mehr Lymphknoten (HR 1,89; 95-CI 1,14-3,14; $p = 0,014$) und ein triple-negativer molekularer Subtyp (HR 2,16; 95-CI 1,36-3,7; $p = 0,005$) als Risikofaktoren für eine frühere Entwicklung von Hirnmetastasen bestätigt werden. Im Gegensatz dazu war eine Hormonrezeptorpositivität mit einem geringeren Risiko, früher Hirnmetastasen zu entwickeln, assoziiert (HR 0,4; 95-CI 0,24-0,67; $p < 0,001$). Alle Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 7 aufgeführt. Das Grading, der HER2-Status und das Alter konnten nicht als Risikofaktoren bestätigt werden und wurden während der schrittweisen multivariaten Analyse auf Grund ihrer fehlenden Signifikanz entfernt.

	HR	95 %-CI	p-Wert
TNM-Status			
- M1 vs. M0	5,16	2,77-9,61	<0,001 [†]
- ≥ 4 Nodi vs. <4 Nodi	1,89	1,14-3,14	0,014 [†]
Genotyp			
- Triple-negativ	2,16	1,36-3,7	0,005*
- Hormonrezeptor Positivität	0,4	0,24-0,67	<0,001*

Anmerkung: HR = Hazard Ratio, 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall

[†] Variablen, die nicht den Genotyp betrafen, wurden mit der Variable Triple-negativ vs. Andere verglichen.

* Variablen, die den Genotyp betrafen, wurden einzeln mit den anderen Variablen verglichen (M1 vs. M0, ≥ 4 Nodi vs. <4 Nodi).

Tabelle 7: Multivariate Cox-Analyse Risikofaktoren

3.2.2 Prognostische Faktoren

Um mögliche prognostische Faktoren für das Überleben mit Hirnmetastasen herauszufinden, wurde eine univariate Überlebensanalyse durchgeführt.

Die Patientinnen lebten im Median 14 Monate mit Hirnmetastasen (95-CI 9,53-18,47), wobei eine Patientin sogar noch über 7 Jahre lebte (91 Monate). Die 25. Perzentile lag bei 41 Monaten und die 75. Perzentile bei 4 Monaten. Die 3-, 6-, 12- und 24-Monats-Überlebensraten lagen bei 60,4 %, 49,6 %, 37,4 % und 20,9 %.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen (<60 Jahre, n=84; ≥60 Jahre, n=55) und dem Überleben gezeigt werden (p= 0,091). Patientinnen mit einem guten Karnofsky Performance Status (KPS von ≥80 %, n=61) lebten mit 18 Monaten im Median nach Hirnmetastasendiagnose signifikant länger (p=0,011) als die Patientinnen mit einem KPS von ≤70 % (n=57, medianes Überleben: 13 Monate; siehe Abbildung 3).

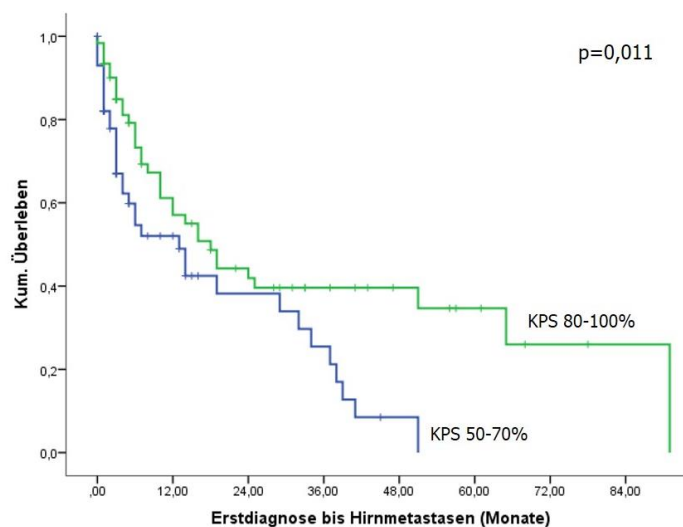


Abbildung 3: hirnmetastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose der Erkrankung in Monaten in Abhängigkeit vom KPS des Primärtumors

Das Überleben der Patientinnen, deren Therapie aus Operation und Bestrahlung bestand (n=40), war signifikant länger als das der Patientinnen, die ausschließlich eine Bestrahlungstherapie (n=99) erhalten hatten (medianes Überleben: 25 vs. 12 Monate, p=0,005).

Patientinnen, die keine extrakranielle Metastasierung (ECM) (n=22) aufwiesen, lebten signifikant (p=0,006) länger als Patientinnen, die an einer extrakraniellen Metastasierung (n=117) litten (medianes Überleben: 41 vs. 12 Monate; siehe Abbildung 4).

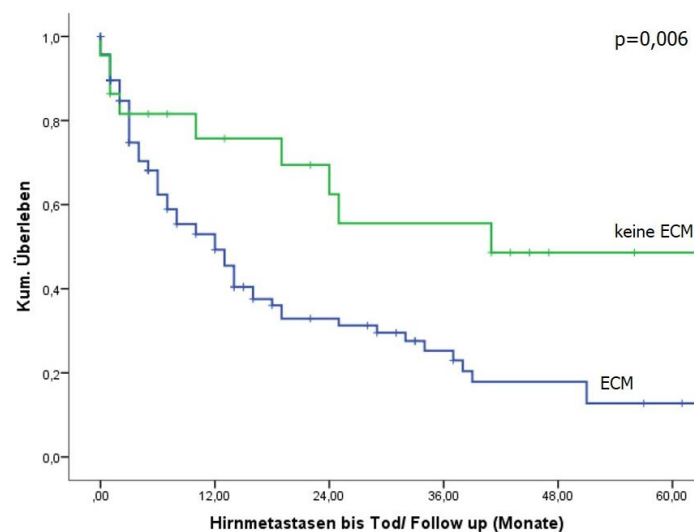


Abbildung 4: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom ECM des Primärtumors

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang (p=0,023) zwischen der Anzahl der Hirnmetastasen und dem Überleben mit Hirnmetastasen gefunden werden. Das mediane Überleben der Patientinnen, die eine (n=36), zwei (n=11) oder drei und mehr (n=57) Läsionen entwickelt hatten, lag bei 25, 16 und 14 Monaten.

Die Hirnmetastasierung als erster Manifestationsort der Fernmetastasen zeigte ebenfalls signifikante (p=0,003) Unterschiede im Überleben. Patientinnen, bei denen die Fernmetastasierung zuerst cerebral aufgetreten war (n=36), lebten länger als die Patientinnen, bei denen zuerst eine andere Fernmetastasierung aufgetreten war (medianes Überleben: 41 vs. 12 Monate).

Patientinnen mit einem HER2-positiven Primärtumor (n=55) lebten im Median 29 Monate mit Hirnmetastasen und damit signifikant länger (p<0,001) als Patientinnen mit HER2-negativen Primärtumoren (n=49), die ein medianes Überleben von 6 Monaten hatten (siehe Abbildung 5).

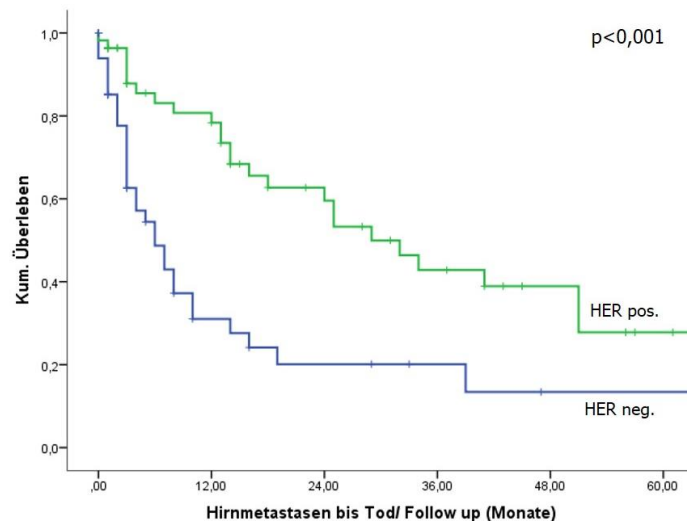


Abbildung 5: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom HER2-Status des Primärtumors

Ein triple-negativer Subtyp konnte ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) mit dem Überleben assoziiert werden. Die Überlebenszeit lag bei diesen Patientinnen im Median bei 7 Monaten ($n=24$), wohingegen die Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven und HER2-positiven Tumoren ($n=80$) im Median 25 Monate lebten. In der Gesamtgegenüberstellung der molekularen Subtypen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich die Gruppen (Triple-negativ, Luminal A, Luminal B und HER2) signifikant ($p < 0,001$) voneinander im Überleben mit Hirnmetastasen unterschieden. Alle Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 8 dargestellt.

	Anzahl (n)	Med. OS (Monate)	95 %-CI	p-Wert
Alter				0,091
- <60 Jahre	84	16	11,2-20,83	
- ≥60 Jahre	55	7	0,28-13,72	
KPS				0,011
- 80-100	61	18	11,6-24,4	
- 50-70	57	13	5,3-20,7	
ECM				0,006
- Keine ECM	22	41	k.A.	
- ECM	117	12	7,8-16,1	
Anzahl HM				0,023
- 1	36	25	0-68,2	
- 2	11	16	5,3-26,7	
- ≥3	57	14	6,2-21,8	
HM als Primärlok. Fernmetastasen				0,003
- Ja	36	41	8,5-73,5	
- Nein	103	12	7,3-16,7	
Therapie				0,005
- OP+Radiatio	40	25	7,0-42,9	
- Radiatio	99	12	5,9-18,0	
Genotyp				<0,001
- Luminal A	25	6	0,9-13,1	
- Luminal B	30	29	80,1-49,9	
- HER2	25	34	15,5-52,5	
- Triple-neg.	24	7	0,9-13,1	
HER2-Status				<0,001
- Positiv	55	29	19,3-38,7	
- Negativ	49	6	2,6-9,3	
Triple-negativ				<0,001
- Ja	24	7	0,9-13,1	
- Nein	80	25	11,9-38,1	
Hormonrezeptor				0,738
- Positiv	57	14	0,0-32,9	
- Negativ	51	14	10,2-17,8	
CPT				0,411
- Ja	135	13	8,2-17,8	
- Nein	4	14	k.A.	

Med. OS= medianes Überleben, 95 %-CI = 95 % Konfidenzintervall; HM= Hirnmetastasen; KPS= Karnofsky Performance Status; ECOG = Eastern Co-operative Performance Status; k.A.= keine Angabe; CPT = kontrollierter Primärtumor (controlled primary tumour);

Tabelle 8: Univariate Analyse Prognosefaktoren

In der nachfolgend durchgeführten Cox-Regressionsanalyse konnten die vorher als statistisch signifikant erschienenen Prognosefaktoren bestätigt werden.

Patientinnen mit einem triple-negativen Primärtumor hatten nach Hirnmetastasierung ein dreimal so hohes Risiko, früher zu versterben als Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven oder HER2-positiven Primärtumor (HR 3,12; 95-CI 1,75-5,75; $p < 0,001$). Ein HER2-positiver Primärtumor brachte den betroffenen Patientinnen ein 62 % geringeres Risiko, früher als Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren zu sterben (HR = 0,38; 95-CI 0,22-0,64, $p < 0,001$). Eine Kombinationstherapie aus Operation und Radiatio verringerte das Risiko, früher zu versterben als Patientinnen, die nur eine Bestrahlung erhalten hatten, signifikant ($p = 0,007$) um 50 % (HR 0,5; 95-CI 0,30-0,83). Trat die Hirnmetastasierung als Erstmanifestation der Fernmetastasierung auf, bedeutete dies ein um den Faktor 0,45 geringeres Risiko, einen früheren Tod als die anderen Patientinnen zu erfahren (HR 0,45; 95-CI 0,26-0,78; $p = 0,004$).

Patientinnen mit einer multiplen Hirnmetastasierung (≥ 2 HM) hatten ein doppelt so hohes Risiko, früher zu versterben als Patientinnen, die nur eine Hirnmetastase entwickelten (HR 2,15; 95-CI 1,22-3,81; $p = 0,009$). Ein um den Faktor 2,55 erhöhtes Risiko, früher zu versterben, hatten die Patientinnen mit einer extrakraniellen Metastasierung (ECM) (HR 2,55; 95-CI 1,26-5,16; $p = 0,009$). Patientinnen mit einem KPS von ≤ 70 % zum Zeitpunkt der Hirnmetastasen hatten ein fast doppelt so hohes Risiko, früher zu versterben als Patientinnen mit einem KPS von 80-100 % (HR 1,84; 95-CI 1,13-2,99; $p = 0,014$) (siehe Tabelle 9).

	HR	95 %-CI	p-Wert
Genotyp			
- Triple-negativ	3,12	1,75-5,75	<0,001
- HER2	0,38	0,22-0,64	<0,001
Therapie			
- (OP+Rad vs. Rad)	0,5	0,30-0,83	0,007
Hirn Primärlokalisierung Fernmetastasierung	0,45	0,26-0,78	0,004
Anzahl HM			
- (≥ 2 vs. 1)	2,15	1,21-3,81	0,009
ECM			
- (Ja vs. Nein)	2,55	1,26-5,16	0,009
KPS			
- (≤ 70 vs. ≥ 80)	1,84	1,13-2,99	0,014
Alter			
- (≥ 60 vs. < 60)	1,47	0,93-2,34	0,101

Anmerkung: HR = Hazard Ratio; 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall; KPS = Karnofsky Index; ECM = extrakranielle Metastasierung

Tabelle 9: Univariate Cox-Analyse Prognosefaktoren

Abschließend wurde mit den in der univariaten Analyse als signifikant erschienenen prognostischen Faktoren eine multivariate schrittweise Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Das kategorisierte Alter (< 60 oder ≥ 60 Jahre) wurde hierbei, trotz einer fehlenden Signifikanz unter 5 %, in die Analyse einbezogen.

Auf Grund fehlender Signifikanz wurden der KPS und die Anzahl der Hirnmetastasen während der Analyse schrittweise entfernt.

Von den potentiellen prognostischen Faktoren ließen sich in der Analyse somit nur ein triple-negativ klassifizierter Primärtumor (HR 3,5; 95-CI 1,89-6,47; $p < 0,001$), der positive HER2-Status (HR 0,36; 95-CI 0,21-0,63; $p < 0,001$), ein höheres Alter (HR 2,45; 95-CI 1,3-4,61; $p = 0,006$) und eine extrakranielle Metastasierung (HR 2,66; 95-CI 1,12-6,35; $p = 0,027$) als prognostische Faktoren bestätigen. Ein positiver HER2-Status bedeutete für die Patientinnen ein geringeres Risiko, früher an Hirnmetastasen zu versterben, wohingegen Triple-Negativität, ein hohes Alter und eine vorliegende extrakranielle Metastasierung mit einem erhöhten Risiko, früher an Hirnmetastasen zu versterben, assoziiert waren (Zusammenfassung siehe Tabelle 10).

	HR	95 %-CI	p-Wert
Genotyp			
- Triple-negativ	3,5	1,89-6,47	<0,001*
- HER2-positiv	0,36	0,21-0,63	<0,001*
Alter			
- (≥60 vs. <60)	2,45	1,3-4,61	0,006 [†]
ECM			
- (Ja vs. Nein)	2,66	1,12-6,35	0,027 [†]

Anmerkung: HR = Hazard Ratio, 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall

ECM = extrakranielle Metastasierung

[†] Variablen, die nicht den Genotyp betrafen, wurden mit der Variable Triple-negativ verglichen.

* Variablen, die den Genotyp betrafen, wurden einzeln mit den anderen Variablen verglichen

(Alter \geq 60 vs. <60, ECM ja vs. nein).

Tabelle 10: Multivariate Cox-Analyse Prognosefaktoren

3.2.3 Überleben in Abhängigkeit von den Prognosescores

Die in der Praxis verbreiteten Prognosescores RPA, Subklassen des RPA II, GPA, BS-BM, Breast-RPA, Breast-GPA, Rades Germany Score, Rades Score von 2011 und Breast Rades Score wurden zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs mit dem Überleben angewendet. In der univariaten Analyse konnten der GPA, RPA II, Breast-GPA, BSBM, Rades Germany Score und der Rades Score 2011 statistisch signifikant mit dem Überleben assoziiert werden, wohingegen beim RPA, Breast-RPA und dem Breast Rades Score kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden konnte.

Auf Grund fehlender Werte konnte in 21 Fällen kein RPA, in 17 Fällen kein RPA II, in 37 Fällen kein GPA, in 35 Fällen kein Breast-RPA, in 52 Fällen kein Breast-GPA, in 22 Fällen kein BSBM, in 21 Fällen kein Germany Score, in 51 Fällen kein Rades 2011 Score und in 22 Fällen kein Breast Rades Score berechnet werden. Eine detaillierte Auflistung aller Ergebnisse ist in Tabelle 11 zu finden.

Die Patientinnen teilten sich zu je 15,4 %, 41,5 % und 43,1 % auf die Subklassen a, b und c des RPA II Scores auf und hatten statistisch signifikant ($p=0,001$) differierende Überlebenszeiten, die in Klasse a, b und c im Median zwischen 65, 24 und 7 Monaten schwankten.

Graded prognostic assessment Scores (GPA) mit 0-1, 1.5-2.5 und 3-4 Punkten wurden für 37,3 %, 50 % und 12,7 % der Patientinnen ausgerechnet. Die mediane Überlebenszeit für diese Kategorien lag bei 6, 19 und 65 Monaten ($p=0,005$). Siehe hierfür auch Abbildung 6.

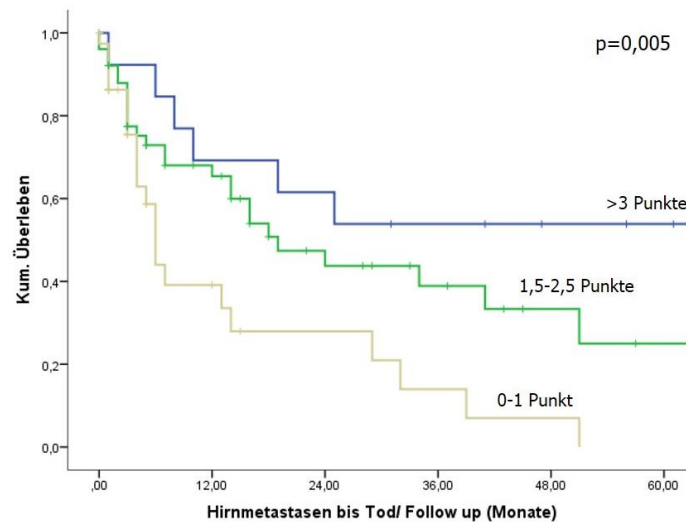


Abbildung 6: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom GPA Score des Primärtumors

In den Unterklassen 1-4 mit 9-10, 11-13, 14-16 und 17-18 Punkten des Germany Scores von Rades waren je 8,5 %, 11 %, 67,8 % und 12,7 % der Patientinnen vertreten. Das mediane Überleben lag bei 4, 14 und 14 Monaten der Patientinnen mit 9-10, 11-13 und 14-16 Punkten. Patientinnen mit einem Punktwert von 17-18 lebten im Mittel (keine Medianwertangabe) noch 48,6 Monate mit Hirnmetastasen ($p=0,029$).

Der Rades Score von 2011 mit den Punkteverteilungen von 15-19, 20-25 und 26-30 Punkten wies eine Verteilung von je 8 %, 54,5 % und 37,5 % auf. Die medianen Überlebenszeiten lagen bei 5, 14 und 25 Monaten ($p=0,016$).

Der BS-BM Score mit Punkteverteilungen von 0, 1, 2 und 3 Punkten wurde zu je 0 %, 42,7 %, 46,2 % und 11,1 % besetzt. Da nur eine Patientin einen Punktwert von 0 erreichte, wurde diese zur Gruppe der Patientinnen mit einem Punkt hinzugezählt. Der BS-BM mit 0-1 und 2 Punkten zeigte eine mediane Überlebenszeit von 13 und 12 Monaten ($p=0,006$). Da kein Medianwert für Patientinnen mit 3 Punkten angegeben werden konnte, lag das arithmetische Mittel der Überlebenszeit dieser Patientinnen bei 51,3 Monaten.

Zu je 9,2 %, 51,7 %, 16,1 % und 23 % teilte sich die Kohorte auf die Breast-GPA-Untergruppen 0-1, 1,5-2,5, 3 und 3,5-4 Punkte auf.

Im Median überlebten die Patientinnen der Breast-GPA-Kategorien 0-1, 1,5-2,5, 3 und 3,5-4 Punkte jeweils noch 1, 12, 16 und 65 Monate ($p<0,001$). Siehe hierfür auch Abbildung 7.

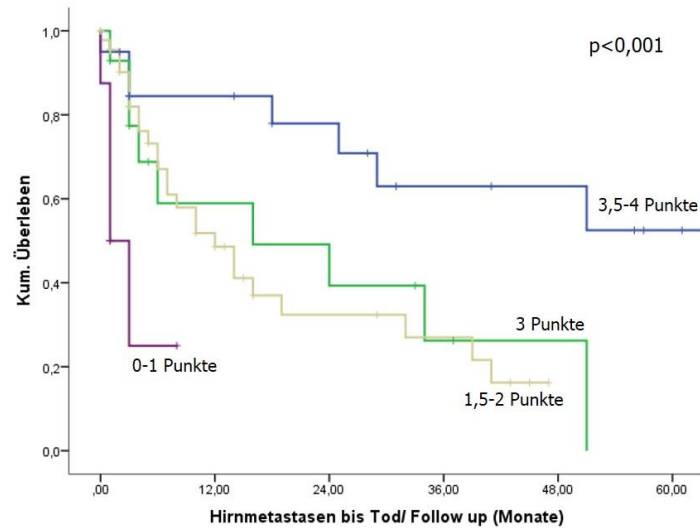


Abbildung 7: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom Breast-GPA Score des Primärtumors

Das mediane Überleben der Patientinnen aus den RPA-Klassen I (n=6,7 %), II (n=69,5 %) und III (n=23,7 %) lag bei 25, 14 und 6 Monaten ($p=0,162$).

In den Breast-RPA-Unterklassen 1, 2 und 3 waren jeweils 8,6 %, 80 % und 10,6 % der Patientinnen vertreten, wobei das mediane Überleben bei 16 und 5 Monaten lag. Für Subklasse 1 konnte kein medianes Ereignis erstellt werden. Hier lag die mittlere Überlebenszeit bei 40,3 Monaten ($p=0,143$).

Der Score ausschließlich für Mammakarzinome von Rades mit einer Unterteilung von 12, 9 und 4-7 Punkten zeigte eine Prozentverteilung von 13,7 %, 62,4 % und 23,9 %. Das mediane Überleben der Patientinnen mit 9 und 4-7 Punkten lag hier bei 13 und 6 Monaten. Die Patientinnen mit 12 Punkten hatten ein mittleres Überleben von 45,6 Monaten mit Hirnmetastasen ($p=0,056$). Für die Zusammenfassung der Scores siehe Tabelle 11.

	Anzahl n (%)	Mediane Überlebenszeit	p-Wert
RPA (n=118)			0,162
- 1	8 (6,7 %)	25 Monate	
- 2	82 (69,5 %)	14 Monate	
- 3	28 (23,7 %)	6 Monate	
RPA II (n=65)			0,001
- A	10 (15,4 %)	65 Monate	
- B	27 (41,5 %)	24 Monate	
- C	28 (43,1 %)	7 Monate	
GPA (n=102)			0,005
- 3-4	13 (12,7 %)	65 Monate	
- 1,5-2,5	51 (50 %)	19 Monate	
- 0-1	38 (37,3 %)	6 Monate	
Breast-RPA (n=104)			0,143
- 1	9 (8,6 %)	40,3 Monate*	
- 2	84 (80,8 %)	16 Monate	
- 3	11 (10,6 %)	5 Monate	
Breast-GPA (n=87)			<0,001
- 3,5-4	20 (23 %)	65 Monate	
- 3	14 (16,1 %)	16 Monate	
- 1,5-2,5	45 (51,7 %)	12 Monate	
- 0-1	8 (9,2 %)	1 Monat	
BS-BM (n=117)			0,006
- 3	13 (11,1 %)	51,3 Monate*	
- 2	54 (46,2 %)	13 Monate	
- 1	50 (42,7 %)	12 Monate	
- 0	1 (0 %)		
Germany (n=118)			0,029
- 17-18	15 (12,7 %)	48,6 Monate*	
- 14-16	80 (67,8 %)	14 Monate	
- 11-13	13 (11 %)	14 Monate	
- 9-10	10 (8,5 %)	4 Monate	
Rades 2011 (n=88)			0,016
- 26-30	33 (37,5 %)	24 Monate	
- 20-25	48 (54,5 %)	14 Monate	
- 15-19	7 (8 %)	5 Monate	
Breast Score von Rades (n=117)			0,056
- 12	16 (13,7 %)	45,6 Monate*	
- 9	73 (62,4 %)	13 Monate	
- 4-7	28 (23,9 %)	6 Monate	

* Keine Angabe des medianen Wertes möglich, daher Nutzung des arithmetischen Mittels.

Tabelle 11: Prognosescores

In der univariat durchgeführten Cox-Regressionsanalyse bestätigte sich das Ergebnis des Log-rank-Tests. Der RPA ($p=0,19$), Breast-RPA ($p=0,17$) und der Breast Rades Score ($p=0,074$) zeigten keine eindeutige Signifikanz auf dem 5 %-Niveau. Der RPA Score sowie der Breast-RPA Score verfehlten auch eine Signifikanz in der Unterscheidung der einzelnen Unterklassen voneinander, wohingegen der Breast Rades Score signifikant zwischen class 2 und 1 ($p=0,036$; HR 2,36) und class 3 und 1 ($p=0,029$; HR 2,8) unterscheiden konnte.

Der RPA II erzielte einen signifikanten Unterschied ($p=0,003$) zwischen den Klassen insgesamt sowie zwischen den Klassen 3 und 1 ($p=0,03$; HR 6,72), konnte aber nicht signifikant zwischen Klasse 2 und 1 ($p=0,097$; HR 2,97) trennen.

Der GPA zeigte insgesamt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,009$), verfehlte aber das 5 %-Signifikanzniveau zwischen Gruppe 2 und 1 ($p=0,253$), trennte aber wiederum signifikant zwischen Gruppe 3 und 1 ($p=0,007$). Patientinnen der Gruppe 3 hatten ein 3,36-mal so hohes Risiko, früher zu versterben, und Patientinnen der Gruppe 2 ein 1,64-mal so hohes Risiko, früher zu versterben als Patientinnen der Gruppe 1.

Der Breast-GPA erzielte die höchste Signifikanz in der Unterscheidung der Gruppen ($p=0,001$). Mit einer Erhöhung des Risikos um das 3-fache, das 3,48-fache und 13,76-fache verstarben die Patientinnen der Klassen 2 (HR 3,03; $p=0,031$), 3 (HR 3,48; $p=0,006$) und 4 (HR 13,76; $p<0,001$) früher als Patientinnen der Klasse 1. Signifikant war auch der Unterschied zwischen den Gruppen des BS-BM Scores ($p=0,012$). Die Patientinnen der Gruppe 2 hatten ein um 180 % erhöhtes Risiko (HR 2,8; $p=0,034$), die Patientinnen der Gruppe 1 ein um 311 % erhöhtes Risiko (HR 4,11; $p=0,004$), früher mit Hirnmetastasen zu versterben als Patientinnen der Gruppe 3.

Der Germany Score unterschied zwischen den einzelnen Klassen ebenfalls signifikant ($p=0,047$). Die Patientinnen der Klasse 2 (HR 2,72; $p=0,022$), 3 (HR 3,73; $p=0,021$) und 4 (HR 5,02; $p=0,01$) hatten ein 2,72-mal, 3,73-mal und 5,02-mal so hohes Risiko, früher zu versterben als Patientinnen der Klasse 1.

Der Rades Score von 2011 zeigte ebenfalls einen sowohl signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen insgesamt ($p=0,023$) als auch speziell zwischen Gruppe 2 und 1 ($p=0,008$). Das Risiko für Patientinnen der Gruppe 2, früher zu versterben als Patientinnen der Gruppe 1, war mit 138 % deutlich erhöht (HR 2,72), wohingegen kein signifikanter Unterschied im Sterberisiko zwischen Gruppe 3 und 1 beobachtet werden konnte (HR 2,77; $p=0,118$). Auf Grund der großen Übereinstimmungen der angewendeten Faktoren innerhalb

der Scores wurden diese nicht in eine multivariate Cox-Analyse einbezogen, da diese lediglich unabhängige Variablen beurteilt (Zusammenfassung siehe Tabelle 12).

	HR	95 %-CI	p-Wert
RPA Score			0,19
- class 2 vs. 1	2,22	0,8-6,18	0,13
- class 3 vs. 1	2,85	0,92-8,81	0,069
RPA II Score			0,003
- class 2 vs. 1	2,97	0,82-10,7	0,097
- class 3 vs. 1	6,72	1,9-23,63	0,003
GPA Score			0,009
- class 2 vs. 1	1,64	0,7-3,81	0,253
- class 3 vs. 1	3,36	1,39-8,12	0,007
Breast-RPA Score			0,17
- class 2 vs. 1	2,3	0,82-6,46	0,114
- class 3 vs. 1	3,4	0,94-12,34	0,063
Breast-GPA Score			0,001
- class 2 vs. 1	3,03	1,1-8,29	0,031
- class 3 vs. 1	3,48	1,42-8,52	0,006
- class 4 vs. 1	13,76	3,89-48,71	<0,001
BS-BM Score			0,012
- class 2 vs. 3	2,8	1,08-7,25	0,034
- class 1 vs. 3	4,11	1,57-10,77	0,004
Germany Score			0,047
- class 2 vs. 1	2,72	1,16-6,39	0,022
- class 3 vs. 1	3,73	1,22-11,4	0,021
- class 4 vs. 1	5,02	1,47-17,14	0,01
Rades 2011 Score			0,023
- class 2 vs. 1	2,38	1,26-4,5	0,008
- class 3 vs. 1	2,77	0,77-9,94	0,118
Breast Score Rades			0,074
- class 2 vs. 1	2,36	1,06-5,25	0,036
- class 3 vs. 1	2,8	1,11-7,08	0,029

Anmerkung: HR = Hazard Ratio; 95 %-CI = 95 %-Konfidenzintervall

Tabelle 12: Univariate Cox-Regression der Prognosescores

Die *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Analyse wurde durchgeführt, um die Sensitivität und Spezifität jedes einzelnen Scores zu bestimmen. Die höchsten Werte für die Summe von Sensitivität und Spezifität und damit die höchsten Vorhersagekräfte wurden beim GPA und dem Breast-GPA beobachtet. Mit 83 % und 51 % (GPA) sowie 59 % und 74 % (Breast-GPA) erreichten der GPA ($p=0,001$; *Area under the curve* (AUC): 0,696) und der Breast-GPA ($p=0,001$; AUC: 0,714) bei gemeinsamer Betrachtung von Sensitivität und Spezifität die höchsten Werte. Die niedrigste Summe aus Sensitivität und Spezifität und damit der schlechteste Vorhersagewert wurde beim BS-BM ($p=0,052$; AUC: 0,607) beobachtet. Hier lagen Sensitivität und Spezifität bei 64 % und 48 % (siehe Tabelle 13).

1-Jahr	AUC	Signifikanz	Sensitivität	Spezifität
RPA	0,635	0,014	0,889	0,315
RPA II	0,601	0,163	0,667	0,514
GPA	0,696	0,001	0,829	0,508
Breast-RPA	0,569	0,232	0,955	0,15
Breast-GPA	0,714	0,001	0,588	0,736
BS-BM	0,607	0,052	0,644	0,479
Germany	0,688	0,002	0,933	0,274
Rades 2011	0,637	0,028	0,5	0,729
Breast Rades	0,656	0,005	0,889	0,319

Anmerkung: AUC= Area under the curve

Tabelle 13: ROC-Analyse der Prognosescores

Insgesamt starben 55 Patientinnen (39,6 %) innerhalb von 3 Monaten.

Das mediane Überleben in den ungünstigsten Klassen der verschiedenen Survival Scores reichte von einem Monat (Breast-GPA) bis zu 12 Monaten (BS-BM). Die Prozentzahl der Patientinnen der jeweils ungünstigsten Gruppe, die innerhalb von drei Monaten verstorben waren (positiv prädiktiver Wert), variierte zwischen 43 % (RPA II) und 87,5 % (Breast-GPA). Die Sensitivität und Spezifität der jeweils ungünstigsten Gruppe, einen frühen Tod vorherzusagen, schwankte zwischen 10,8 % (Germany Score), 60 % (RPA II), 64 % (RPA II) und 98 % (Breast-GPA). Siehe Tabelle 14 für die genaue Auflistung der Vorhersagewerte eines frühen Todes.

3-Monate	N (%)	Med. OS (Monate)	Sensitivität	Spezifität	PPV
RPA	28 (23,7 %)	6	0,31	0,80	0,5
RPA II	28 (43,1 %)	7	0,60	0,64	0,43
GPA	38 (37,3 %)	6	0,526	0,72	0,526
Breast-RPA	11 (10,6 %)	5	0,14	0,91	0,455
Breast-GPA	8 (9,2 %)	1	0,20	0,98	0,875
BS-BM	51 (42,7 %)	12	0,555	0,644	0,49
Germany	10 (8,5 %)	4	0,108	0,932	0,5
Rades 2011	7 (8 %)	5	0,138	0,949	0,57
Breast Rades	28 (23,9 %)	6	0,31	0,805	0,5

Anmerkung: PPV = positiv prädiktiver Wert; Med. OS = Medianes Überleben

Tabelle 14: Vorhersage eines frühen Todes (<3 Monate) durch die jeweils ungünstigste Gruppe von neun Prognosescores

Insgesamt überlebten 52 (37,4 %) der insgesamt 139 Patientinnen länger als 12 Monate.

Das mediane Überleben in den günstigsten Gruppen der jeweiligen Scores variierte zwischen 24 Monaten (Rades 2011) und 65 Monaten (RPA II, GPA, Breast-GPA). Der prozentuale Anteil der Patientinnen, die in der günstigsten Gruppe waren und auch tatsächlich länger als 12 Monate überlebten (positiv prädiktiver Wert), schwankte zwischen 55,6 % (Breast-RPA) und 96,2 % (GPA). Die Sensitivität und Spezifität der günstigsten Gruppe, ein langfristiges Überleben vorherzusagen, variierte zwischen 11,4 % (Breast-RPA), 50 % (Rades 2011), 72,9 % (Rades 2011) und 97,3 % (RPA). Siehe Tabelle 15 für die Zusammenfassung der Vorhersagewerte für ein langfristiges Überleben.

12-Monate	N (%)	Med. OS (Monate)	Sensitivität	Spezifität	PPV
RPA	8 (6,7 %)	25	0,133	0,973	0,75
RPA II	10 (15,4 %)	65	0,20	0,886	0,6
GPA	13 (12,7 %)	65	0,22	0,934	0,962
Breast-RPA	9 (8,6 %)	40,3*	0,114	0,933	0,556
Breast-GPA	20 (23 %)	65	0,412	0,887	0,70
BS-BM	13 (23 %)	51,3*	0,22	0,959	0,769
Germany	15 (12,7 %)	48,6*	0,244	0,945	0,733
Rades 2011	33 (37,5 %)	24	0,5	0,729	0,606
Breast Rades	16 (13,7 %)	45,6*	0,244	0,931	0,688

Anmerkung: PPV = positiv prädiktiver Wert; Med. OS = Medianes Überleben

* keine Angabe des Medianwertes möglich, daher wurde das arithmetische Mittel genutzt

Tabelle 15: Vorhersage langfristiges Überleben (>12 Monate) durch die jeweils günstigste Gruppe von neun Prognosescores

4 Diskussion

4.1 Überlebenszeiten

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv eine Kohorte von 139 Patientinnen, die auf Grund ihrer Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms strahlentherapeutisch behandelt wurden, untersucht.

Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 55 Jahren und damit im Vergleich zu anderen Untersuchungen eher im oberen Feld. Denn anderen Studien zufolge schwankt das mediane Alter bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen zwischen 43 (Arslan et al., 2011) und 55 Jahren (Braccini et al., 2013b).

Das mediane Intervall von Erstdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten von Hirnmetastasen lag in dieser Kohorte bei 41 Monaten (3,4 Jahre). Diese Angabe stimmte wiederum mit dem von Braccini et al. (Braccini et al., 2013b) berichteten Wert überein. In anderen Studien wiesen die Patientinnen, womöglich auf Grund ihres jüngeren Erkrankungsalters, ein kürzeres hirnmetastasenfreies Intervall auf (Lee et al., 2008). In der Literatur variieren die allgemeinen Überlebenszeiten mit Hirnmetastasen zwischen 3,4 Monaten (Lagerwaard et al., 1999) und 13 Monaten (Niwinska et al., 2011). Biswas et al. (Biswas et al., 2006) beschreiben dazu passend eine, von Allgemeinzustand, Ausbreitungsgrad der systemischen Erkrankung und erhaltener Therapie abhängig, variierende mediane Überlebenszeit zwischen 2 und 16 Monaten. Die Patientinnen der hier vorliegenden Untersuchung lebten im Median 14 Monate mit Hirnmetastasen und damit länger als die Patientinnen aus anderen Analysen. Die 6-Monats-, 1-Jahres-, 2-Jahres- und 3-Jahres-Überlebensraten unserer Patientinnen, die bei 49,6 %, 37,4 %, 20,9 % und 13,7 % lagen, finden ebenfalls in der Literatur Zustimmung (Braccini et al., 2013a, Niwinska et al., 2011). In anderen Studien wiederum liegt die 1-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen bei nur 20 % (Pestalozzi et al., 2006) bzw. 12 % (Lagerwaard et al., 1999). Als Erklärung für die zum Teil deutlich längeren Überlebenszeiten könnte auch die jeweils betrachtete Kohorte dienen, denn nicht alle Studien beschäftigten sich ausschließlich mit Brustkrebspatientinnen, deren Überlebenszeiten jedoch deutlich länger sind als die der PatientInnen mit anderen Primärtumoren (Antoni et al., 2013, Kurtz et al., 1981, Lagerwaard et al., 1999).

Bei den vorliegenden Ergebnissen kann es sich auch um einen Selektionsbias handeln, da in unserer Studie keine Patientinnen eingeschlossen wurden, deren Allgemeinzustand eine Bestrahlung nicht zuließ.

4.2 Prognose- und Risikofaktoren

Die Prognose für Brustkrebspatientinnen, die an Hirnmetastasen erkrankt sind, variiert stark und das mediane Überleben kann zwischen 3 Monaten und 2 Jahren schwanken (Sperduto et al., 2012b). Ebenfalls wurde festgestellt, dass die Inzidenz von Hirnmetastasen ansteigt (Frisk et al., 2012, Sanna et al., 2007) und dass, bei einer verbesserten Kontrolle der systemischen Metastasen von Brustkrebs, Hirnmetastasen in Zukunft noch häufiger auftreten werden (Kim et al., 2012). Auf Grund dessen erscheint es sinnvoll, Risikofaktoren, prognostische Faktoren sowie Prognosescores sowohl zu definieren als auch zu validieren.

Antoni et al. (Antoni et al., 2013) beschreiben das Alter, den KPS, einen CPT (kontrollierter Primärtumor), eine extrakranielle Metastasierung und die Anzahl der Hirnläsionen sowie einen triple-negativen Rezeptorstatus als prognostische Faktoren.

In anderen Studien gelten die Therapie, der Östrogenrezeptor-/ Progesteronrezeptorstatus und ein positiver HER2-Status als Prognosefaktoren (Niwinska et al., 2010, Ogawa et al., 2008, Sperduto et al., 2013, Sperduto et al., 2012a).

Andere Autoren sahen ein längeres Intervall zwischen Primärdiagnose und Hirnmetastasierung (Kim et al., 2012, Lagerwaard et al., 1999), das Grading sowie große Primärtumoren und die Strahlendosis als prognostisch relevante Faktoren an (Lentzsch et al., 1999, Nam et al., 2008, Pestalozzi et al., 2006). Diese Faktoren wurden in verschiedenen Studien bestätigt (Grubb et al., 2016, Lee et al., 2008, Lorenzoni et al., 2004, Niwinska et al., 2011, Sperduto et al., 2010, Viani et al., 2012).

Auch wir konnten bei der von uns durchgeführten Analyse einige von diesen in der Literatur beschriebenen Faktoren bestätigen. In der Untersuchung stellten sich ein triple-negativer molekularer Subtyp, ein positiver Nodalstatus und eine Primärmetastasierung als Risikofaktoren für die Entstehung von Hirnmetastasen heraus. Ein positiver Hormonrezeptorstatus war mit einem längeren hirnmetastasenfreien Überleben assoziiert.

Als prognostische Faktoren konnten wir einen triple-negativen Rezeptorstatus, HER2-Positivität, das Alter (kategorisiert <60 oder ≥ 60) und eine extrakranielle Metastasierung (ECM) bestätigen. Der KPS und die Anzahl der Hirnmetastasen konnten nach der multivariaten Analyse nicht als prognostische Faktoren angesehen werden.

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Subtypen der primären Mammakarzinome fiel auf, dass diese verschieden lange Intervalle zwischen Primärdiagnose und Hirnmetastasendiagnose aufwiesen. Diese Erkenntnis deckte sich ebenfalls mit den in der Literatur angegebenen Daten (Berghoff et al., 2012, Braccini et al., 2013b, Hines et al., 2008, Sperduto et al., 2013).

Die triple-negativen und HER2-positiven Subtypen hatten das kürzeste hirnmetastasenfreie Intervall, welches die Aggressivität des triple-negativen sowie HER2-positiven Subtyps widerspiegelt (Berghoff et al., 2012, Cleator et al., 2007). Des Öfteren wurde berichtet, dass triple-negative Tumore häufiger ins ZNS und in die Viscera metastasierten als andere Subtypen (Lin et al., 2008, Smid et al., 2008). Wir konnten bestätigen, dass Patientinnen mit triple-negativen Primärtumoren ein höheres Risiko hatten, früher Hirnmetastasen zu entwickeln als Patientinnen mit anderen molekularen Subtypen des Mammakarzinoms. Triple-negative Tumore haben schon auf Grund fehlender spezifischer Therapiemöglichkeiten, welche das Wiederauftreten von malignen Zellen verhindern sowie das Überleben verlängern sollen, ein höheres Risiko, früher Hirnmetastasen zu entwickeln (Hines et al., 2008). Sperduto et al. (Sperduto et al., 2013) gingen noch weiter und entwickelten die Hypothese, dass Patientinnen mit einem triple-negativen Mammakarzinom nicht nur früher Hirnmetastasen entwickelten als Patientinnen mit nicht triple-negativen Primärtumoren, sondern auch früher verstarben, wenn sie Hirnmetastasen entwickelt hatten. Diese Erkenntnis konnten sowohl wir in unserer Analyse als auch diverse andere Autoren in ihren Untersuchungen bestätigen (Anders et al., 2011, Antoni et al., 2013, Arslan et al., 2011, Dawood et al., 2009, Hines et al., 2008, Nam et al., 2008).

In früheren Studien schwankten die Überlebenszeiten von Patientinnen mit triple-negativen Mammakarzinomen zwischen 3,4 (Nam et al., 2008) und 7 Monaten (Hines et al., 2008). Die mediane Überlebenszeit nach Hirnmetastasendiagnose aus unserer Studie (7 Monate) stimmte mit anderen in der Literatur angegebenen Zeiten überein (Arslan et al., 2011). Abschließend lässt sich zu diesem Thema festhalten, dass ein triple-negativer Subtyp weit verbreitet sowohl als relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Hirnmetastasen (Kwon et al., 2010, Nam et al., 2008) als auch als wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben mit Hirnmetastasen (Nam et al., 2008, Sperduto et al., 2013) angesehen wird.

In der Literatur wird angegeben, dass 12-16 % aller Brustkrebspatientinnen einen triple-negativen Subtyp, 20 % einen HER2-positiven Subtyp und 56-70 % einen luminalen Subtyp aufweisen (Konecny et al., 2003). Bei der hier vorliegenden

Auswertung zeigte sich, dass 23,1 % der Patientinnen einen triple-negativen Subtyp, 52,9 % einen positiven HER2-Status und 24 % einen nur luminalen, das heißt einen hormonrezeptorpositiven und HER2-negativen, Primärtumor hatten. Ähnliche Verschiebungen in der Verteilung der Subtypen zwischen Primärdiagnose und Hirnmetastasen sind bei Niwinska et al. (Niwinska et al., 2010) zu finden. Eine Erklärung könnte sein, dass Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren durch die verbesserte Therapie bei metastasierten Mammakarzinomen mit Trastuzumab zum einen länger leben und zum anderen eine verbesserte systemische Kontrolle der Erkrankung erreicht wird, wodurch sie überhaupt erst die Möglichkeit bekommen, die Hirnmetastasierung zu erleben (Eichler et al., 2008, Preusser et al., 2012, Slamon et al., 2001, Sperduto et al., 2013, Vogel et al., 2002, Witzel et al., 2011). Durch die fehlende Fähigkeit des Trastuzumabs, die Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu passieren (Church et al., 2008, Pestalozzi und Brignoli, 2000, Preusser et al., 2012), wird der Tumor im Gegensatz zum Hirn, wo die Tumorzellen die Möglichkeit haben, sich auszubreiten, im restlichen Körper kontrolliert. Andererseits wird auch diskutiert, dass WBRT die BHS durchgängiger macht und folglich das Hirn sensibler auf zielgerichtete Therapien reagiert, wodurch das Geben von Trastuzumab nach WBRT zu einer lokalen Tumorkontrolle der Hirnmetastasen führen kann (Eichler et al., 2008, Gerstner und Fine, 2007, Niwinska et al., 2010). Weitere Autoren führten die erhöhte Hirnmetastasenrate auf das erhöhte metastatische Potential (Niwinska et al., 2010) und das aggressive biologische Verhalten zurück (Church et al., 2008, Pestalozzi et al., 2006, Preusser et al., 2012).

Bei der Auswertung der für unsere Untersuchung herangezogenen Daten zeigte sich, dass Patientinnen mit einem positiven HER2-Status ein geringeres Risiko hatten, früher mit Hirnmetastasen zu versterben (medianes Überleben: 29 Monate) als Patientinnen mit einem HER2-negativen Primärtumor (medianes Überleben: 6 Monate). Übereinstimmende Ergebnisse können in bereits publizierten Studien gefunden werden (Kirsch et al., 2005, Melisko et al., 2008). Sperduto et al. (Sperduto et al., 2013) sehen eine mögliche Erklärung für das verkürzte Überleben von HER2-negativen Tumorpatientinnen in den genetischen Unterschieden von Hirnmetastasen und Primärtumor bzw. systemischen Metastasen, welche zu unterschiedlichen Sensitivitäten sowie variierenden Therapieempfindlichkeiten führen.

In der vorliegenden Studie zeigten Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Primärtumoren eine verlängerte hirnmetastasenfreie Zeit. Diese Erkenntnis war nicht neu und wurde bereits von diversen Autoren ebenfalls erörtert (Ahn et al.,

2013, Berghoff et al., 2012, Kwon et al., 2010, Melisko et al., 2008, Pestalozzi et al., 2006). Die bereits besprochenen zielgerichteten Therapien finden Anwendung bei hormonrezeptorpositiven Tumoren. Die hierdurch entstehende bessere Tumorkontrolle könnte möglicherweise als Erklärung für die verlängerte hirnmetastasenfreie Zeitspanne dienen. Nam et al. (Nam et al., 2008) kamen zu dem gleichen Schluss und sahen zudem das indolente Wachstum von hormonrezeptorpositiven Tumoren als weitere Erklärung an.

Pestalozzi et al. (Pestalozzi et al., 2006) stellen fest, dass Patientinnen mit nodalpositiven Primärtumoren ein erhöhtes Risiko aufweisen, früher Hirnmetastasen zu entwickeln als Patientinnen mit einem nodalnegativen Primärtumor. Auch in unserer Beobachtung entwickelten Patientinnen mit vier oder mehr befallenen Lymphknoten signifikant früher Hirnmetastasen als Patientinnen mit keinen oder nur wenig befallenen Lymphknoten. Des Weiteren fiel auf, dass primär metastasierte Primärtumoren ebenfalls schneller ins Gehirn metastasierten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass diese Primärtumore bereits ihr Potential zur Metastasierung gezeigt hatten und bei diesen Patientinnen die systemische Erkrankung weiter fortgeschritten war. Arslan et al. (Arslan et al., 2011) fanden ebenfalls heraus, dass Patientinnen mit einem primär metastasierten Primärtumor ein signifikant kürzeres Intervall bis zur Entstehung von Hirnmetastasen zeigen.

Das Alter konnte, wie in anderen Studienergebnissen beschrieben (Antoni et al., 2013, Assouline et al., 2011, Zindler et al., 2013), auch als signifikanter prognostischer Faktor bestätigt werden. Wir entschieden uns bei unserer Analyse für eine Kategorisierung in über 60-jährige und unter 60-jährige Patientinnen, da wir hier die größte Trennschärfe feststellten. Diese Einteilung wird auch von anderen Autoren vorgeschlagen (Park et al., 2013, Sperduto et al., 2010). Patientinnen, die über sechzig Jahre alt waren, wiesen ein deutlich höheres Risiko auf, früher an Hirnmetastasen zu versterben als jüngere Patientinnen. Grundsätzlich gehen die meisten Studien davon aus, dass ein jüngeres Alter eher mit einer verlängerten Überlebenszeit einherging (Assouline et al., 2011, Zindler et al., 2013).

Diverse Autoren sahen Hirnmetastasen, wenn sie die einzige metastatische Ausprägung darstellten und eine daraus folgende, fehlende extrakranielle Metastasierung ebenfalls als einen für das Überleben günstigen prognostischen Faktor an (Diener-West et al., 1989, Gaspar et al., 1997, Lorenzoni et al., 2004, Viani et al., 2012). Diesen Faktor konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen. Eine extrakranielle Metastasierung bedeutete für die Patientinnen ein

2,66-faches Risiko, früher an Hirnmetastasen zu versterben. Eine systemische Metastasierung geht mit einer umfangreicheren Therapie einher. Hierzu zählen unter anderem eine Chemotherapie, weiteren Bestrahlungen und Operationen. Des Weiteren steigt durch eine weitere Verbreitung der Erkrankung die Gefahr, Komplikationen und Allgemeinzustandsverschlechterungen zu erfahren.

Zudem starben die meisten Patientinnen, bei denen eine lokale Hirnmetastasenkontrolle erreicht wurde (Arbit et al., 1995), nicht an neurologischen Ursachen, sondern an der systemischen Erkrankung. Sperduto et al. (Sperduto et al., 2013) führen dieselbe Erkenntnis auf ein verbessertes Hirnmetastasenmanagement zurück. Hieraus wird ersichtlich, dass die Hirnmetastasendiagnose nicht unbedingt den limitierenden Faktor der Erkrankung darstellen muss (Lentzsch et al., 1999).

Im Gegensatz zu uns können diverse Autoren in ihren Untersuchungen die Anzahl der Hirnmetastasen als prognostischen Faktor bestätigen, wobei immer davon ausgegangen wird, dass eine multiple Hirnmetastasierung mit einem verkürzten Leben einhergeht (Antoni et al., 2013, Assouline et al., 2011, Lee et al., 2008). Dieses Phänomen kann durch die unterschiedlichen Therapieoptionen erklärt werden. Eine multiple Hirnmetastasierung wird in der Regel mittels WBRT behandelt, wohingegen Patientinnen mit nur einer Hirnmetastase deutlich aggressivere Behandlungen (Operation bzw. Radiochirurgie) erhalten können. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die eine aggressive operative Therapie erhalten hatten, deutlich länger bzw. nicht kürzer lebten als Patientinnen, die nur eine WBRT erhalten hatten (Lee et al., 2008, Sperduto et al., 2012b). In unserer Kohorte konnten wir ebenfalls feststellen, dass Patientinnen, die eine Kombination aus Operation und Bestrahlungstherapie erhalten hatten, deutlich länger lebten als Patientinnen, die nur bestrahlt worden waren. Wir schlossen diesen Faktor jedoch nicht in die multivariate Untersuchung für die Prognosefaktoren ein, da ein Prognosefaktor bei der Ermittlung des richtigen Therapieverfahrens helfen und daher vor der Therapie eruiert werden sollte. Zudem sollten die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden, da Patientinnen, die für eine operative Behandlung geeignet waren, wie oben beschrieben häufig nur eine Hirnmetastase hatten oder den anderen Patientinnen in weiteren Faktoren, wie beispielsweise dem KPS, überlegen waren.

Viele Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass der Karnofsky Performance Status (KPS) ausschlaggebend für die Prognose und Länge des Überlebens mit Hirnmetastasen sei (Gaspar et al., 1997, Lorenzoni et al., 2004, Sperduto et al.,

2010, Viani et al., 2012). In unserer Studie war der KPS zwar nur in der univariaten Analyse statistisch signifikant, dennoch konnten wir einen Trend erkennen und zeigen, dass Patientinnen mit einem KPS von ≥ 80 % deutlich länger lebten als Patientinnen mit einem KPS von ≤ 70 %. Auf Grund der im Allgemeinen anerkannten prognostischen Wichtigkeit sollte der KPS sicherlich immer sorgsam bestimmt werden und bei der Therapieplanung Berücksichtigung finden. Dennoch ist es wichtig, anzuerkennen, dass der KPS allein weder ausreicht, um Patientinnen mit einer schlechten Prognose herauszufiltern, noch allein für die Therapieentscheidung zu Rate gezogen werden sollte (Nieder et al., 2011, Tabouret et al., 2014), da das Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren von Bedeutung ist. Wie auch Agboola et al. (Agboola et al., 1998), fanden wir ebenfalls Langzeitüberlebende (Überlebenszeit 32, 41 und 45 Monate) innerhalb der RPA-Klasse 3. Da die RPA-Klasse 3 als einziges Kriterium einen KPS von < 70 aufweist, zeigt dies, dass ein längeres Überleben auch mit einem KPS von < 70 möglich ist. Diese Langzeitüberlebenden sowie die Tatsache, dass nicht bei allen Patientinnen der KPS erhoben worden war, könnten die fehlende Signifikanz des KPS in unserer Studie erklären. Des Weiteren stellte der KPS auf Grund seiner Instabilität und eher subjektiven Bewertungsmethode eine eher fragile Variable dar (Weltman et al., 2000). Er fungiert somit als Momentaufnahme des Allgemeinzustandes, die sich auf Grund diverser Faktoren, wie beispielsweise der Behandlung, verändern kann.

4.3 Prognosescores

Die Tatsache, dass es eine Vielzahl unabhängiger prognostischer Faktoren gibt, lässt es umso wichtiger erscheinen, einen guten Prognosescore zu finden. Dieser sollte zum einen einfach in der Anwendung sowie aussagekräftig sein, zum anderen hilfreich bei der Therapieentscheidung im klinischen Alltag. Überdies ist es für den klinischen Alltag wichtig, Patientinnen, die eine kurze Überlebensprognose haben, vor unbefriedigenden und schmerzvollen Therapien zu bewahren und so unnötiges Leid zu verhindern und Kosten zu sparen. Die Behandlung der Patientinnen mit Hirnmetastasen ist nach wie vor uneinheitlich. Es erscheint daher schwierig, aus der Vielzahl der möglichen Therapien (WBRT, Radiochirurgie, Kurz- und Langzeitbestrahlung, Neurochirurgie) die für die individuelle Patientin geeignetste Therapie auszuwählen. Auch aus diesem Grund haben sich viele Studien in der Vergangenheit damit beschäftigt, Prognosescores zu erstellen. Das Ziel dieser Studie war es, aus der Vielzahl bereits publizierter Scores die aussagekräftigsten für unsere Kohorte zu selektieren, um in der Klinik ein einheitliches Schema für die Lösung oben genannter Probleme zu etablieren.

Alle Scores entstanden auf der Basis von PatientInnen mit Hirnmetastasen. Der RPA, der RPA II, der GPA, der BS-BM, der Germany Score und der Rades Score von 2011 entstanden aus einem Kollektiv von PatientInnen mit unterschiedlichen Primärtumoren, wobei die meisten PatientInnen an Lungenkrebs erkrankt waren. Da die PatientInnen mit Hirnmetastasen aber eine heterogene Gruppe mit spezifischen prognostischen Faktoren darstellt (Antoni et al., 2013, Sperduto et al., 2010), die Zuverlässigkeit und klinische Relevanz der Scores stark vom Primärtumortyp abhängig zu sein scheinen (Braccini et al., 2013a) und sich Mammakarzinome von anderen Primärtumoren in der Biologie, im Überleben und dem Ansprechen auf systemische Therapien unterscheiden, ist es wichtig, entitätenspezifische Scores zu erstellen (Nieder et al., 2009, Niwinska und Murawska, 2012). Aus diesem Grund wurden der Breast-GPA, der Breast-RPA und der Breast Rades Score explizit für Brustkrebspatientinnen mit Hirnmetastasen erstellt. Für uns war es wesentlich, herauszufinden, ob die spezifischen Brustkrebscores eine höhere Aussagekraft haben als die unspezifischen Indices.

Da die Anwendbarkeit im klinischen Alltag zudem davon abhängig ist, was man als Kliniker herausfinden möchte (Nieder et al., 2011), gibt es verschiedene Methoden, die Scores zu untersuchen und zu bewerten.

Betrachtete man es als Ziel, Patientinnen herauszufiltern, die eine bessere Überlebensprognose bzw. längeres Überleben haben, könnte man die Fähigkeit, signifikant zwischen der jeweils besten und zweitbesten Gruppe im Hinblick auf die Prognose zu unterscheiden, zu Rate ziehen. Hierbei fiel in unserer Untersuchung auf, dass nicht alle Scores signifikant zwischen den einzelnen Untergruppen differenzieren konnten. In der dafür durchgeführten univariaten Cox-Regression konnten nur der Breast-GPA ($p=0,031$), der BS-BM ($p=0,034$), der Germany Score ($p=0,022$), der Rades Score von 2011 ($p=0,021$) und der Breast Score von Rades ($p=0,036$) signifikant zwischen den Klassen 1 und 2 unterscheiden. Betrachtete man die Signifikanz der gesamten Scores, schnitt der Breast-GPA ($p=0,001$) am besten ab.

Dennoch separierten alle Scores mindestens eine Gruppe mit einer guten Prognose, wobei sich die Gruppengrößen deutlich unterschieden. Der Breast-GPA und der Rades Score von 2011 enthielten die meisten Patientinnen in der favorisierten Gruppe (23 % und 37,5 %). Nieder et al. (Nieder et al., 2009) betonen, dass, wenn man Patientinnen keine womöglich hilfreiche Therapie verwehren möchte, die Gruppe mit der schlechtesten Prognose möglichst klein gehalten werden sollte. Diese Gruppe konnte bei allen, bis auf den BS-BM Score in unserer Kohorte erstellt werden und war beim Germany Score ($n=8,59\%$), Rades Score von 2011 ($n=8\%$) und dem Breast-GPA ($n=9,2\%$) jeweils am kleinsten. Zu beachten ist, dass wir eine bereits selektierte Kohorte betrachteten, in der alle Patientinnen eine Radiatio erhalten hatten und somit als stabil genug für eine Therapie erachtet worden waren.

Alle Scores waren insofern limitiert, als dass sie eine ungleichmäßige Verteilung der Patientinnen innerhalb der prognostischen Klassen aufwiesen.

Die neun von uns betrachteten Indices unterschieden sich in der Anzahl – zwischen zwei und fünf variierend – sowie der Entität der inkludierten prognostischen Faktoren. Der Performance Status (KPS) fand sich als einziger Faktor in allen Scores wieder. Zusätzlich verwendete Faktoren waren eine fehlende oder vorhandene extrakranielle Metastasierung, ein kontrollierter Primärtumor, das Alter, die Anzahl der Hirnmetastasen, der molekulare Subtyp und das Intervall zwischen Diagnose und Bestrahlung der Hirnmetastasen.

Der Breast Score von Rades benötigte als einziger Score nur zwei Variablen (Performance Status und eine extrakranielle Metastasierung), die leicht zu eruieren waren und stach dadurch mit seiner Einfachheit heraus.

Der RPA, RPA II und Breast-RPA konnten ebenso schnell erhoben werden, da sie im Gegensatz zu den anderen Scores auf komplizierte Punkteverteilungen für die Gruppeneinteilung verzichten. Ebenfalls einfach in der Anwendung und Beschaffung ist der Breast-GPA, der mit drei verschiedenen Variablen auskommt (Alter, KPS, molekularer Subtyp). Als einziger Score verwendete dieser den molekularen Subtyp als Faktor. Auch der BS-BM Score benutzte nur drei Faktoren (KPS, extrakranielle Metastasierung, kontrollierter Primärtumor), was ihn anfänglich als gut und leicht anwendbar erscheinen ließ, dennoch leider in der genaueren Analyse nicht bestätigt werden konnte. Die Unterschiede in der Gruppeneinteilung des RPA, RPA II, Breast-RPA und des GPA Scores waren lediglich in der unterschiedlichen Wertigkeit und Zusammensetzung der jeweils vier verschiedenen verwendeten Faktoren (Auswahl aus: Alter, KPS, extrakranielle Metastasierung, kontrollierter Primärtumor und Anzahl der Hirnmetastasen) zu finden. Der Germany Score und der Rades Score von 2011 fügten das Intervall zwischen Diagnose der Hirnmetastasen und der Bestrahlung als neuen Faktor hinzu, nutzten aber zusätzlich auch die bei den anderen Scores verwendeten Faktoren. Der Rades Score von 2011 erschien wenig praktikabel, da er fünf Variablen benötigt und komplizierte Einteilungen verlangt (für die detaillierte Aufschlüsselung der Scores siehe Anhang Tabelle 16).

Um die Scores weitergehend miteinander vergleichen zu können, war eine nähere Betrachtung der einzelnen Scores notwendig.

Der RPA wurde 1997 als erster Prognosescore von Gaspar et al. (Gaspar et al., 1997) beschrieben.

Trotz seiner häufigen Anwendung im Vergleich zu anderen Scores und seiner weiten Verbreitung wurde er des Öfteren kritisiert. In den meisten Studien wurde angemerkt, dass unproportional viele Patientinnen in die mittlere Gruppe eingeteilt werden und dadurch der praktische Nutzen schwindet (Yamamoto et al., 2012, Zindler et al., 2013). Einen weiteren limitierenden Faktor stellt die RPA-Klasse 3 dar. Diese wird nur durch einen Faktor – einen KPS von <70 – definiert. Dies führt zu einem inhomogenen Patientinnenkollektiv innerhalb dieser Gruppe (Rades et al., 2011, Venur und Ahluwalia, 2015).

Antoni et al. (Antoni et al., 2013) sehen die Nachteile im RPA und BS-BM Score darin, dass sie nicht die Anzahl von Hirnmetastasen berücksichtigen und eher subjektive Parameter, wie einen kontrollierten Primärtumor (CPT) und eine extrakranielle Metastasierung (ECM), benutzen, welche durch unterschiedliche Restaging-Techniken stark variieren können.

Obwohl der RPA auf Brustkrebspatientinnen angewandt und validiert wurde, birgt er dennoch Nachteile auf Grund der fehlenden Berücksichtigung spezifischer Tumormarker, wie z.B. dem Hormonrezeptor- und HER2-Status (Braccini et al., 2013a). Des Weiteren ist der Score bereits 17 Jahre alt und die Behandlungsstrategien haben sich seitdem verändert (Rades et al., 2011). Obwohl der RPA Score des Öfteren als guter Prognosescore bewertet wird (Rades et al., 2008, Zindler et al., 2013), verfehlte er in unserer Untersuchung sowohl im Log-rank-Test als auch in der COX-Analyse die statistische Signifikanz. Er zeigte einzig und allein in der Vorhersage eines längeren Überlebens die höchste Spezifität (97,3 %), was aber auch dadurch erklärt werden könnte, dass die Klasse 1 des RPA die kleinste Anzahl von Patientinnen innerhalb der favorisierten Gruppe im Vergleich zu den anderen Scores beinhaltete.

Die Überlebenszeiten innerhalb der Gruppen der vorliegenden Kohorte (RPA 1=25 Monate; RPA 2=14 Monate; RPA 3=6 Monate) stimmten in etwa mit denen von Lorenzoni et al. (Lorenzoni et al., 2004) überein, bei denen die Patientinnen im Median 27,6 Monate in RPA-Klasse 1, 10,7 Monate in Klasse 2 und 2,8 Monate in Klasse 3 lebten. Die unterschiedlichen Überlebenszeiten in Gruppe 3 spiegelten die zuvor angedeutete Heterogenität in dieser Klasse wider.

Auch aus diesem Grund wurde der RPA II etabliert (Yamamoto et al., 2012). Die von uns als signifikant ($p=0,001$) beobachteten Unterschiede zwischen den neuen Untergruppen werteten den RPA Score wiederum ab (Antoni et al., 2013). Im RPA Score lag die mediane Überlebenszeit der Klasse 2 bei 7 Monaten, stellte sich aber im RPA II als eine zwischen 7 Monaten in Klasse 3 und 65 Monaten in Klasse 1 variierende mediane Überlebenszeit heraus. Obwohl Yamamoto et al. (Yamamoto et al., 2012) ihren Score für Brustkrebspatientinnen validierten, erreichte er in unserer Untersuchung keine überzeugende Aussagekraft.

Weitere Nachteile sahen wir in der fehlenden Fähigkeit des Scores, signifikant zwischen Klasse 1 und Klasse 2 zu unterscheiden ($p=0,097$) sowie in der mit nur 65 eingeschlossenen Patientinnen kleinsten Stichprobe. Zudem unterstützen wir den Einwand von Zindler et al. (Zindler et al., 2013), dass der Score durch die zusätzliche Unterklassifizierung zu einer weiteren Komplexität führt, was für den klinischen Alltag eher von Nachteil ist.

Ein weiterer etablierter Score ist der GPA. Er wurde 2008 von Sperduto et al. (Sperduto et al., 2008) vorgestellt und zeichnet sich durch die Nutzung von quantitativen und objektiven Parametern (Viani et al., 2012), Einfachheit und

geringe Subjektivität (Sperduto et al., 2008) sowie eine gute Herausstellung von Patientinnen mit guter und schlechter Prognose (Nieder et al., 2011) aus. Gegenstimmen sehen einen Nachteil in der Punktevergabe und der darauffolgenden Aufteilung auf die vier Unterklassen, was zu einer komplizierten Anwendung des Scores beiträgt (Yamamoto et al., 2012). Aus diesem Grund nutzten wir den von Braccini et al. (Braccini et al., 2013a) vereinfachten 3-armigen GPA Score anstatt des im Original verwendeten 4-armigen Scores. Hierdurch entledigt sich der Score der vorher kritisierten komplizierten Anwendung, verliert aber nicht seine diskriminative, signifikante und objektive Stärke.

Durch das Alter des Scores konnte dieser bereits in diversen Studien bestätigt und auch für Brustkrebspatientinnen validiert werden (Antoni et al., 2013, Viani et al., 2012). Dennoch birgt das Alter auch Nachteile, da zu jener Zeit, im Gegensatz zu heute, hauptsächlich Computertomographie zur Metastasensuche angewendet wurde und dies zu einer weniger optimalen Beurteilung der Metastasenanzahl führte (Yamamoto et al., 2012).

In unserer Untersuchung zeigte der GPA sowohl im Log-rank-Test ($p=0,005$) als auch in der univariaten Cox-Analyse ($p=0,009$) signifikante Zusammenhänge mit dem Überleben. Einzig und allein die Unterscheidung zwischen Klasse 1 und 2 verfehlte eine statistische Signifikanz. Die fehlende Signifikanz hat ihre Ursache möglicherweise in der Umverteilung der Untergruppen im Gegensatz zum Original-GPA. Trotz dieses Mankos erreichte der GPA bei der Betrachtung des Bereichs unter der Kurve (AUC) den zweithöchsten Wert (0,696). Wie auch Nieder et al. (Nieder et al., 2011) konnten wir bestätigen, dass der GPA Patientinnen mit einem längeren Überleben erfolgreich herausfiltern konnte. Der GPA erreichte den höchsten PPV (96,2 %) in der Erkennung von Langzeitüberlebenden aus der jeweils günstigsten Gruppe.

Ebenfalls zu den ältesten Prognosescores zählt der BS-BM. Dieser Score wurde von Lorenzoni et al. (Lorenzoni et al., 2004) erstellt und zeichnet sich vor allem durch die Einfachheit in der Nutzung aus. Yamamoto et al. (Yamamoto et al., 2012) sahen in der gleichmäßigen Patientinnenverteilung innerhalb der Gruppen sowie in der von ihnen errechneten höchsten statistischen Differenz zwischen den einzelnen Untergruppen die Überlegenheit dieses Scores. Wir konnten keine gleichmäßige Patientinnenverteilung feststellen (3 Punkte=11,1 %; 2P=46,2 %; 1P=42,7 %; 0P=0 %). Zudem fiel eine verminderte Diskrepanz zwischen den Untergruppen auf (medianes Überleben: Gruppe 2=13 Monate, Gruppe 3=12

Monate). Dies würde in der Klinik zu einem erschwerten und nicht zum angestrebten vereinfachten Therapieentscheidungsprozess führen.

Überdies lag das Überleben der Patientinnen der ungünstigsten Gruppe (12 Monate median) deutlich über der 3-Monats-Grenze, die wir als Zeitspanne für ein kurzes Überleben festgesetzt hatten. Somit konnte der BS-BM Patientinnen mit einem kurzen Überleben nicht zufriedenstellend herausfiltern. Gleichwohl fanden wir ebenfalls heraus, dass der BS-BM Score im Gegensatz zu anderen Scores sowohl signifikant zwischen den Untergruppen unterscheiden (insgesamt $p=0,012$; Class 2 zu 3 $p=0,034$; Class 1 zu 3 $p=0,004$) als auch signifikante Ergebnisse im Log-rank-Test erzielen konnte ($p=0,006$). Dennoch sehen Rades et al. (Rades et al., 2011) eine Schwachstelle in der kleinen Patientinnenanzahl ($n=110$), aus der der Score ursprünglich entstand, da dies unweigerlich zu vergrößerten Konfidenzintervallen führte.

Rades et al. (Rades et al., 2008) entwickelten 2008 einen neuen Prognosescore für das Überleben von Patientinnen, die mit WBRT behandelt wurden. Eine Neuerung hierbei war, dass auch das Intervall zwischen Diagnose und Bestrahlung als Variable einbezogen wurde. In unserer Untersuchung konnte der Germany Score signifikant ($p=0,029$) mit dem Überleben assoziiert werden, signifikant zwischen den einzelnen Gruppen unterscheiden und zeigte in der ROC-Analyse die drittgrößte Fläche unter der Kurve ($AUC=0,688$), welche aber niedriger als die von Viani et al. (Viani et al., 2012) beobachtete war. Bei der Berechnung der Sensitivität für ein kurzes Überleben innerhalb der ungünstigsten Gruppe hatte der Germany Score mit 10,8 % die geringste Sensitivität. Es wurden insgesamt nur zehn Patientinnen in diese Gruppe eingeteilt, von denen zudem nur die Hälfte innerhalb von 3 Monaten starb. Bei einer größeren Stichprobe könnten abweichende Ergebnisse entstehen. Der Germany Score zählte für uns zu den wirksameren Scores, konnte aber nicht in dem Maße wie andere Scores überzeugen. Auch Viani et al. (Viani et al., 2012) stufte den Germany Score auf Grund seiner soliden Ergebnisse weder als besten noch als schlechtesten Score ein.

Eine Mischung aus dem GPA und dem Germany Score wurde 2011 von Rades als neuer Score vorgestellt (Rades et al., 2011). Er ist der einzige aller von uns berechneten Scores, der sich aus fünf Prognosefaktoren – dem Performance Status (KPS), dem Alter, der extrakraniellen Metastasierung, der Anzahl der Hirnmetastasen und dem Intervall zwischen Diagnose und Bestrahlung – als Variablen zusammensetzt (siehe Anhang Tabelle 16). Dies kann einerseits zu genaueren Aussagen beitragen, andererseits aber auch zu einer höheren

Komplexität führen (Nieder und Mehta, 2009). Je mehr Faktoren berücksichtigt werden müssen, desto häufiger kommt es zu fehlenden Werten.

In unserer Kohorte konnte der Rades Score von 2011 nur bei 88 der 139 Patientinnen angewendet werden. Trotzdem konnte er im Log-rank-Test signifikant ($p=0,016$) mit dem Überleben assoziiert werden und zufriedenstellend zwischen den einzelnen Untergruppen unterscheiden. Der Score hatte mit 0,5 die höchste Sensitivität darin, Patientinnen mit einem längerfristigen Überleben, die primär in die günstigste Gruppe eingeteilt worden waren, herauszufiltern. Die Spezifität für die Vorhersage eines frühen Todes von Patientinnen der ungünstigsten Gruppe war beim Rades Score von 2011 mit 95 % die zweithöchste. Beide Werte korrespondierten mit den von Zindler et al. (Zindler et al., 2013) publizierten Ergebnissen. Auf Grund seiner Komplexität und der, im Gegensatz zu anderen Scores, unterlegenen Vorhersagewerte, befanden wir den Rades Score von 2011 nicht als den Score der ersten Wahl.

Der Original-GPA wurde nur für LungenkrebspatientInnen validiert, und wie bereits oben erwähnt, variierten die prognostischen Faktoren für Hirnmetastasenpatientinnen auf Grund ihrer Primärdiagnose (Sperduto et al., 2010). Aus diesem Grund etablierten Sperduto et al. (Sperduto et al., 2012a) 2012 den entitätenspezifischen GPA Score für Brustkrebspatientinnen (Breast-GPA) und versprachen, dass er ein schnelles und benutzerfreundliches Werkzeug für die Errechnung des Überlebens von Patientinnen mit Hirnmetastasen sei. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass vorher kritisierte Faktoren (Anzahl der Hirnmetastasen) und möglicherweise subjektive Faktoren (extrakranielle Metastasierung) herausfielen, dafür aber die als wichtige prognostische Faktoren anerkannten molekularen Subtypen eingeschlossen wurden. Auf Grund der Tatsache, dass in unserer Analyse ebenfalls sowohl die Subtypen als auch die Alterskategorisierung von <60- und ≥ 60 -Jährigen als wichtige prognostische Faktoren validiert wurden, erscheint der Breast-GPA als gut anwendbarer Prognosescore. Der Breast-GPA erreichte sowohl im Log-rank-Test ($p<0,001$) als auch in der univariaten Cox-Analyse insgesamt ($p=0,001$) die höchste Signifikanz. Er konnte ebenfalls signifikant zwischen den einzelnen Untergruppen unterscheiden (Class 2 zu 1 $p=0,031$, Class 3 zu 1 $p=0,006$, Class 4 zu 1 $p<0,001$). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass der Breast-GPA einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben zeigt (Braccini et al., 2013a, Castaneda et al., 2015). Zudem erreichte er den größten AUC (0,714) in der ROC-Analyse und konnte die Patientinnen aus der ungünstigsten Gruppe am besten herausfiltern, die eine schlechte Überlebenschance hatten (PPV=0,875;

Spezifität=0,98), wobei hierbei betont werden muss, dass auf Grund der Vierarmigkeit des Breast Rades Scores eine relativ geringe Anzahl von Patientinnen in die ungünstigste Gruppe eingeteilt wurde (9,2 %). Tabouret et al. (Tabouret et al., 2014) konnten zwar in ihrer Studie ebenfalls bestätigen, dass der Breast-GPA signifikant mit dem Überleben assoziiert war, ermittelten aber einen geringeren PPV (0,69) als wir. Auch die Überlebenszeiten unterschieden sich deutlich. So überlebten die Patientinnen aus Klasse 1, 2, 3 und 4 bei Tabouret et al. (Tabouret et al., 2014) im Median 30,0, 20,2, 12,3, und 4,7 Monate, wohingegen unsere Patientinnen 65, 16, 12 und 1 Monat/e überlebten. Trotz seiner Überlegenheit sollte bedacht werden, dass auf Grund fehlender Werte nur 87 Patientinnen in die Überprüfung des Breast-GPAs aufgenommen werden konnten.

Niwinska et al. (Niwinska und Murawska, 2012) entwickelten einen brustkrebsspezifischen Score (Breast-RPA), indem sie den RPA Score modifizierten. In unserer Untersuchung konnte dieser aber weder im Log-rank-Test zufriedenstellend signifikant ($p=0,143$) mit dem Überleben assoziiert werden noch ausreichend signifikant ($p=0,17$) zwischen den einzelnen Untergruppen unterscheiden. Leider hatte der Breast-RPA ähnliche Schwachstellen wie der RPA Score. Wie bereits von anderen Autoren dargelegt (Niwinska und Murawska, 2012, Tabouret et al., 2014), stellten wir ebenfalls fest, dass über die Hälfte der Patientinnen in Gruppe 2 einzuordnen war – in unserem Fall sogar fast 81 % –, wodurch die Heterogenität in dieser Gruppe die größte war. Dieser Umstand war auch aus anderen Gründen problematisch, denn Niwinska et al. (Niwinska und Murawska, 2012) stellten zwar in ihrer Originalarbeit ein festes Behandlungsschema für Gruppe 1- und Gruppe 3-Patientinnen vor, verwiesen aber für Gruppe 2-Patientinnen auf eine individuelle therapeutische Entscheidungsfindung. Wenn ein Prognosescore nur ein Schema für 20 % der Patientinnen bereitstellt, verfehlt er seinen Auftrag als Entscheidungshilfe für die Therapieplanung. Das PPV für Patientinnen mit einem längerfristigen Überleben herauszufiltern, lag mit 55,6 % unter dem Niveau aller anderen Scores, war aber in etwa so hoch wie bei Tabouret et al. (Tabouret et al., 2014), die ein PPV von 59 % bei der gleichen Gruppe berechneten. Auch in der ROC-Analyse zeigte der Breast-RPA den kleinsten Bereich unter der Kurve ($AUC=0,569$) und konnte damit in seiner Unterlegenheit abermals bestätigt werden. Bei Braccini et al. (Braccini et al., 2013a) konnte der Breast-RPA ebenfalls nur signifikant mit dem Überleben assoziiert werden.

Auch Rades et al. (Rades et al., 2013) etablierten auf Grund der Besonderheit von Brustkrebspatientinnen einen einfachen Überlebensscore für diese, welcher sich nur aus zwei Prognosefaktoren – dem Karnofsky Performance Status (KPS) und der extrakraniellen Metastasierung (ECM) – zusammensetzt und wegen der Simplizität seiner Anwendung praktikabel erscheint.

Nach unserer Erkenntnis wurde dieser Score in der vorliegenden Untersuchung erstmalig mit den anderen Scores verglichen. Der Breast Rades Score überzeugt weniger als der Breast-GPA, aber deutlich mehr als der Breast-RPA. Sowohl im Log-rank-Test ($p=0,056$) als auch in der univariaten Cox-Regression ($p=0,074$) verfehlte er knapp das Signifikanzniveau. Im Gegensatz dazu konnte er aber signifikant zwischen den einzelnen Unterklassen unterscheiden (Class 2 zu 1 $p=0,036$, Class 3 zu 1 $p=0,029$). Die fehlende Überlegenheit gegenüber dem Breast-GPA könnte dadurch erklärt werden, dass der Score nur für Patientinnen entwickelt wurde, die einzig und allein eine WBRT als Therapie erhalten hatten, unsere Patientinnen aber teilweise zusätzlich noch andere unterstützende Therapien erhielten (Operation, Stereotaxie). Darüber hinaus setzt sich dieser Score, wie bereits oben erwähnt, nur aus zwei Prognosefaktoren zusammen, wovon nur die extrakranielle Metastasierung in unserer multivariaten Untersuchung als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden konnte. Trotz seines überlegenen Abschneidens gegenüber anderen Scores sowie seiner in der Klinik willkommenen Simplizität, konnte der Breast Rades Score in unserer Analyse leider nicht ausreichend zwischen Patientinnen mit guter und schlechter Prognose diskriminieren.

Um die Güte der einzelnen zuvor beschriebenen Scores weitergehend bestimmen zu können, nutzten wir die ROC-Analyse, um die Bereiche unter der Kurve (AUC) und die Sensitivitäten und Spezifitäten der gesamten Scores bestimmen zu können. Den größten AUC-Wert erreichten in unserer Untersuchung der Breast-GPA (AUC=0,714) und der GPA (AUC=0,696). In anderen Untersuchungen erreicht der GPA ebenfalls die größte Fläche unter der Kurve und die höchste Sensitivität (Viani et al., 2012). Bei der Berechnung nach Youden erreichten der GPA (Sensitivität=83 %; Spezifität=51 %) und der Breast-GPA (Sensitivität=59 % und Spezifität=74 %) die jeweils höchsten Werte für Sensitivität und Spezifität.

Eine hohe Spezifität in der ungünstigsten Gruppe der jeweiligen Scores ist ein wichtiges Gütekriterium (Zindler et al., 2013), um zu vermeiden, dass Patientinnen fälschlicherweise in die ungünstigste Gruppe eingeteilt werden und ihnen dadurch womöglich eine Therapie vorenthalten würde. Die Spezifität dafür,

einen frühen Tod vorherzusagen, war in allen Scores hoch. Die zwischen 64 % (RPA II) und 98% (Breast-GPA) variierenden Werte waren mit denen aus anderen Studien vergleichbar (Nieder et al., 2010, Zindler et al., 2013).

Der Breast-GPA erreichte ebenfalls den höchsten PPV-Wert (PPV=0,875), wohingegen der RPA II den niedrigsten PPV-Wert hatte (PPV=0,43). Die in jedem Score vorgefundene relativ geringe Sensitivität dafür, das 3-Monats-Überleben vorherzusagen (Sensitivität zwischen 0,108 und 0,60), könnte durch die bereits erwähnte Vorselektion der von uns betrachteten Kohorte erklärt werden. Zindler et al. (Zindler et al., 2013) fanden sich einer vergleichbaren Ausgangssituation ausgesetzt und kamen zu einem ähnlichen Schluss.

Eine aggressive Therapie kann bei Patientinnen eingesetzt werden, die vermutlich eine längere Überlebenszeit haben (≥ 12 Monate). Die errechnete Sensitivität der jeweils günstigsten Gruppe, genau diese Langzeitüberlebenden herauszufiltern, schwankte zwischen 11 % (Breast-RPA) und 50 % (Rades Score von 2011). Zindler et al. (Zindler et al., 2013) berichteten von ähnlichen Ergebnissen und führten diese Werte auf die variierenden Patientinnenanzahlen in den jeweiligen besten Gruppen der Scores zurück.

Die Spezifität für das Vorhersagen eines längeren Überlebens lag zwischen 0,729 (Rades 2011) 0,973 (RPA) und der beste PPV wurde vom GPA (PPV=0,962) erreicht.

Fasst man alle Erkenntnisse zusammen, so konnte der Breast-GPA am besten alle von uns definierten Kriterien erfüllen. Seine Schwachstellen könnten lediglich in der Erkennung der Langzeitüberlebenden und der geringen Patientinnenanzahl (n=87) gesehen werden. Der Test, der am zweitbesten im Hinblick auf die von uns gesetzten Kriterien abschnitt, war der etablierte GPA Score.

Trotz des hohen Stellenwertes und der Aussagekraft von Prognosescores ist es wichtig zu wissen, dass sie allenfalls ein Modell mit unvollkommenen Sensitivitäten und Spezifitäten darstellen und eine Limitation dadurch erreichen, dass nicht alle patientInnenspezifischen Faktoren berücksichtigt werden und unvorhersehbare Ereignisse eintreten können (Nieder et al., 2009). Prognosescores sollten von daher nicht als einziges Instrument für die Therapieentscheidung herangezogen werden, sondern dienen nur als ein hilfreicher Faktor für die Entscheidungsfindung. Wie in unserer Untersuchung festgestellt, kann es Patientinnen geben, die laut eines Scores nur eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit haben, dennoch glücklicherweise viel länger überleben.

Neben den in dieser Arbeit vorgestellten sowie weiteren Faktoren und Prognosescores ist es zudem wichtig, die individuellen Wünsche der Patientinnen bezüglich der Therapie zu berücksichtigen.

Des Weiteren wurden in vielen Studien unterschiedliche Prognosefaktoren als unabhängig und signifikant erachtet. Auch bei der Untersuchung der verschiedenen Prognosescores variierten die Meinungen über die Überlegenheit einzelner Scores gegenüber anderen. Wir unterstützen die Aussage, dass eine Validierung der Prognosescores in unabhängigen Kohorten zwingend notwendig sei, um ein nützliches Instrument für die Therapieentscheidung sowie eine Verfeinerung der Klassifikationssysteme zu erhalten (Tabouret et al., 2014).

Die Limitation der hier vorgestellten Studie ist die im Vergleich zu anderen Arbeiten relativ geringe Größe der betrachteten Kohorte von nur 139 Patientinnen mit Hirnmetastasen. Des Weiteren erfolgte die Datenerhebung lediglich retrospektiv. Auf Grund fehlender Werte konnte bei 21 Patientinnen gar kein Score und bei 50 Patientinnen konnten nur bestimmte Scores errechnet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Überlebenszeit von Patientinnen durch die Hirnmetastasen zum einen stark beeinträchtigt wird und zum anderen auf Grund diverser Faktoren stark variieren kann. Um Patientinnen herauszufiltern, die eine bessere oder eine schlechtere Prognose haben, sollte weiterhin nach einem aussagekräftigen Score gesucht werden. Außerdem sollte für eine endgültige und einheitliche Einführung eines Scores in der Praxis eine erneute Validierung, beispielsweise anhand einer prospektiven Studie mit einer größeren Patientinnenanzahl erfolgen.

4.4 Fehlerdiskussion

Es ist möglich, dass bei der Erstellung dieser Arbeit unbemerkt Fehler aufgetreten sind. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe einer statistischen Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE Hamburg. Dennoch können sowohl inhaltliche Fehler als auch Denkfehler nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die Arbeit wurde nach bestem Wissen und Gewissen erstellt.

5 Zusammenfassung

Die Inzidenz von Hirnmetastasen beim Mammakarzinom ist in den letzten Jahren auf Grund einer verbesserten Kontrolle der systemischen Erkrankung, sensitiveren Bildgebungsverfahren und der alternden Population gestiegen. Immer noch stellen Hirnmetastasen einen limitierenden Faktor für das Überleben dar, denn das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt nur wenige Monate. Es gibt eine Vielzahl möglicher Therapien, aber die Selektion der Patientinnen für die Anwendung bleibt uneinheitlich und wird kontrovers diskutiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, aus neun bereits publizierten unspezifischen und brustkrebsspezifischen Prognosescores diejenigen herauszufiltern, der die beste Unterstützung bei der Therapieplanung liefern konnte. Hierfür wurden retrospektiv die Daten von 139 Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms, die in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Hamburg zwischen 2007 und 2012 behandelt wurden, erhoben und statistisch ausgewertet. Die Patientinnen lebten im Median noch 14 Monate nach Diagnosestellung der Hirnmetastasen; die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 37,4 %. Als ungünstige Prognosefaktoren für das Überleben mit Hirnmetastasen konnten in der multivariaten Analyse ein triple-negativer Rezeptorstatus, eine extrakranielle Metastasierung und ein hohes Alter (kategorisiert <60, ≥60 Jahre) bestätigt werden; eine HER2-Positivität korrelierte mit einer besseren Überlebensprognose. Bei der Betrachtung der Prognosescores erreichte der brustkrebsspezifische Breast-GPA zum einen den größten prognostischen Wert in der Kaplan-Meier-Analyse ($p < 0,001$) sowie die höchste Testgüte in der ROC-Analyse ($AUC=0,714$; Spezifität=0,98; $PPV=0,875$), zum anderen konnte er eine Gruppe von Patientinnen mit schlechter Prognose (Überlebenszeit unter 3 Monaten) am besten identifizieren (Spezifität=0,98; $PPV=0,875$). Im Gegensatz dazu überzeugte der unspezifische GPA Score ($p=0,005$; $AUC=0,696$) mit der Fähigkeit, eine Patientinnengruppe mit einer guten Prognose (Überlebenszeit über 12 Monate) zu selektieren (Spezifität=0,934; $PPV=0,962$). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten zeigen, dass die vorhandenen Prognosescores bei der Therapieentscheidung nach wie vor Limitationen aufweisen. Der GPA in seiner unspezifischen und brustkrebsspezifischen Variante wurde als der aussagekräftigste Score bestätigt. Diese Erkenntnis kann bei der Auswahl von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms für bestimmte Therapieschritte herangezogen werden und sollte in weiteren Untersuchungen validiert werden.

6 Abstract

The incidence of brain metastases from breast cancer has been rising in recent years due to improved control and management of systemic disease, more sensitive imaging methods and an ageing population. Brain metastases continue to be a limiting survival factor, as the median survival after diagnosis amounts to only a few months. There is an abundance of therapies; however, selecting patients continues to be incongruent and highly debated. The goal of this study therefore was to define the most helpful prognostic score for planning therapy amongst nine published unspecific and breast-specific prognostic scores. To achieve this, data of 139 breast cancer patients with brain metastases was collected and statistically analysed retrospectively. The patients were treated with cerebral radiotherapy or surgery followed by radiotherapy at the Department of Radiotherapy (University Medical Center Hamburg) between 2007 and 2012. Patients showed a median survival of 14 months after diagnosis, 1-year-survival rate was 37.4 %. The multivariate analysis confirmed triple-negative receptor status, extracranial metastases and age ≥ 60 years as unfavourable prognostic factors for survival with brain metastases; whereas HER2-positivity correlated with higher survival prognosis. Among prognostic scores, the breast cancer specific Breast-GPA showed both the highest prognostic value with Kaplan-Meier-Analysis ($p < 0.001$) and the highest test quality in the ROC-Analysis (AUC=0.714; Specificity=0.98; PPV=0.875). Also, it was best in identifying patients with low survival prognosis (<3 months) (Specificity=0.98; PPV=0.875). On the other hand, the unspecific GPA Score ($p=0,005$; AUC=0,696) showed convincing capability of selecting a patient group with high survival prognosis (>12 months) (Specificity=0.934; PPV=0.962). This study's results show the limitations of available prognosis scores for therapy decisions, although the breast cancer specific and the unspecific GPA were confirmed as the most significant scores. This result may prove helpful with selecting patients with brain metastases from breast cancer for certain therapies and should be validated in further studies.

7 Anhang

Tabelle 16: Prognosescores Parameter

Klinische Parameter für die Erstellung der neun Prognosescores (RPA, RPA II, Breast-RPA, GPA, Breast-GPA, BS-BM, Germany Score, Rades 2011 Score, Breast Rades).

RPA	
Klasse 1	Alter <65 J, Performance Status (KPS) ≥70, kontrollierter Primärtumor (CPT), keine extrakraniellen Metastasen (keine ECM)
Klasse 2	Alle Patientinnen nicht in Klasse 1 oder 3
Klasse 3	KPS <70
RPA II	
	0 1
KPS	90-100 70-80
Anzahl HM	1 Metastase multiple HM
CPT	Ja Nein
ECM	Nein Ja
<i>Gruppe A: 0-1 P., Gruppe B: 2 P., Gruppe C: 3-4 Punkte</i>	
Breast-RPA	
Klasse 1	1-2 HM und ECM oder CPT und KPS 100
Klasse 2	Alle Patientinnen nicht in Klasse 1 oder 3
Klasse 3	Multiple HM und KPS ≤60
GPA	
	0 0,5 1
Alter	>60 50-59 <50
KPS	<70 70-80 90-100
Anzahl HM	>3 2-3 1
ECM	Ja - Nein
<i>Gruppe 1: 3-4 P., Gruppe 2: 1,5-2,5 P., Gruppe 3: 0-1 P.</i>	
Breast-GPA	
	0 0,5 1 1,5 2
Alter	≥60 <60
KPS	≤50 60 70-80 90-100
Subtyp	Triple-neg. Luminal A HER2 Luminal B
<i>Gruppe 1: 3,5-4 P., Gruppe 2: 3P., Gruppe 3: 1,5-2,5P., Gruppe 4: 0-1P.</i>	
BS-BM	
	0 1
KPS	50-70 80-100
CPT	Nein Ja
ECM	Ja Nein
<i>Gruppe 3: 3P., Gruppe 2: 2 P., Gruppe 1: 1 P., Gruppe 0: 0P.</i>	

Rades Score von 2011	
Alter	≤60 = 5 Punkte >60 = 4 Punkte
KPS	< 70 = 1 P. =70 = 5 P. > 70 = 7 P.
Anzahl HM	1 = 7 P. 2-3 = 6 P. ≥4 = 3 P.
ECM	Nein = 6 P. Ja = 3 P.
Intervall	≤6 Monate = 4 P. > 6 Monate = 5 P.
Diagnose - WBRT	
<i>Gruppe 1: 26-30 P., Gruppe 2: 20-25 P., Gruppe 3: 15-19 P.</i>	
Germany Score	
	1 2 3 4 5
KPS	<70 ≥70
Alter	>60 ≤60
ECM	Ja Nein
Intervall	< 8 > 8
Diagnose - WBRT	Mon. Mon.
<i>Gruppe 1: 26-30 P., Gruppe 2: 20-25 P., Gruppe 3: 15-19 P.</i>	
Breast Rades	
	1 3 6
KPS	<70 >70
ECM	Ja Nein
<i>Gruppe 1: 12 Punkte, Gruppe 2: 9 Punkte, Gruppe 3: 4-7 Punkte</i>	
<i>Abkürzungen: KPS= Performance Status, ECM= extrakranielle Metastasierung, CPT= kontrollierter Primärtumor</i>	

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: hirnmetastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose der Erkrankung in Monaten in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus des Primärtumors.....	19
Abbildung 2: hirnmetastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose der Erkrankung in Monaten in Abhängigkeit vom Grading des Primärtumors	20
Abbildung 3: hirnmetastasenfreies Überleben ab Erstdiagnose der Erkrankung in Monaten in Abhängigkeit vom KPS des Primärtumors.....	24
Abbildung 4: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom ECM des Primärtumors	25
Abbildung 5: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom HER2-Status des Primärtumors.....	26
Abbildung 6: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom GPA Score des Primärtumors.....	31
Abbildung 7: Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Hirnmetastasen in Monaten in Abhängigkeit vom Breast-GPA Score des Primärtumors	32

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Population zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung	14
Tabelle 2: Population zum Zeitpunkt der Hirnmetastasierung 2.0	15
Tabelle 3: Population zum Zeitpunkt der Primärdiagnose	17
Tabelle 4: Population zum Zeitpunkt der Metastasierung.....	18
Tabelle 5: Zeitspanne bis Hirnmetastasen	21
Tabelle 6: Univariate Cox-Analyse Risikofaktoren	22
Tabelle 7: Multivariate Cox-Analyse Risikofaktoren	23
Tabelle 8: Univariate Analyse Prognosefaktoren	27
Tabelle 9: Univariate Cox-Analyse Prognosefaktoren.....	29
Tabelle 10: Multivariate Cox-Analyse Prognosefaktoren.....	30
Tabelle 11: Prognosescores	33
Tabelle 12: Univariate Cox-Regression der Prognosescores.....	35
Tabelle 13: ROC-Analyse der Prognosescores	36
Tabelle 14: Vorhersage eines frühen Todes (<3 Monate) durch die jeweils ungünstigste Gruppe von neun Prognosescores	37
Tabelle 15: Vorhersage langfristiges Überleben (>12 Monate) durch jeweils günstigste Gruppe von neun Prognosescores.....	38
Tabelle 16: Prognosescores Parameter.....	59

10 Literaturverzeichnis

- AGBOOLA O, BENOIT B, CROSS P, DA SILVA V, ESCHE B, LESIUK H & GONSALVES C (1998). Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42(1): 155-159.
- AHN HK, PARK YH, LEE SJ, PARK S, MAENG CH, PARK W, CHOI DH, HUR SJ, AHN JS & IM YH (2013). Clinical implication of Time To Brain Metastasis (TTBM) according to breast cancer subtypes. *SpringerPlus*, 2(1): 136.
- ANDERS CK, DEAL AM, MILLER CR, KHORRAM C, MENG H, BURROWS E, LIVASY C, FRITCHIE K, EWEND MG, PEROU CM & CAREY LA (2011). The Prognostic Contribution of Clinical Breast Cancer Subtype, Age and Race among Patients with Breast Cancer Brain Metastases. *Cancer*, 117(8): 1602-1611.
- ANTONI D, CLAVIER JB, POP M, SCHUMACHER C, LEFEBVRE F & NOEL G (2013). Institutional, Retrospective Analysis of 777 Patients With Brain Metastases: Treatment Outcomes and Diagnosis-Specific Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(4): 630-637.
- ARBIT E, WRONSKI M, BURT M & GALICICH JH (1995). The treatment of patients with recurrent brain metastases: A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 76(5): 765-773.
- ARSLAN UY, OKSUZOGLU B, AKSOY S, HARPUTLUOGLU H, TURKER I, OZISIK Y, DIZDAR O, ALTUNDAG K, ALKIS N & ZENGIN N (2011). Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast*, 20(6): 562-567.
- ASSOULINE A, LEVY A, CHARGARI C, LAMPROGLOU I, MAZERON JJ & KRZISCH C (2011). Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator. *Radiother Oncol*, 99(2): 214-217.
- 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 & BARTSCH R (2012). Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes. *Br J Cancer*, 106(3): 440-446.
- BISWAS G, BHAGWAT R, KHURANA R, MENON H, PRASAD N & PARIKH PM (2006). Brain metastasis - Evidence based management. *J Cancer Res Ther*, 2(1): 5-13.
- BRACCINI AL, AZRIA D, THEZENAS S, ROMIEU G, FERRERO JM & JACOT W (2013a). Comparative performances of prognostic indexes for breast cancer patients presenting with brain metastases. *BMC Cancer*, 13:70.
- BRACCINI AL, AZRIA D, THEZENAS S, ROMIEUC G, FERRERO JM & JACOT W (2013b). Prognostic factors of brain metastases from breast cancer: Impact of targeted therapies. *The Breast*, 22(5): 993-998.
- CASTANEDA CA, FLORES R, ROJAS KY, CASTILLO M, DOLORES-CERNA K, FLORES C, BELMAR-LOPEZ C, MILLA E & GOMEZ H (2015). Prognostic factors for patients with newly diagnosed brain metastasis from breast cancer. *CNS Oncol.*, 4(3): 137-145.
- CHURCH DN, MODGIL R, GUGLANI S, BAHL A, HOPKINS K, BRAYBROOKE JP, BLAIR P & PRICE CG (2008). Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol.*, 31(3): 250-254.

- CLEATOR S, HELLER W & COOMBES CR (2007). Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *The Lancet Oncology*, 8(3): 235-244.
- CONILL C, VERGER E & SALAMERO M (1990). Performance Status Assessment in Cancer Patients. *Cancer*, 65(8): 1864-1866.
- DAWOOD S, BROGLIO K, ESTEVA FJ, YANG W, KAU SW, ISLAM R, ALBARRACIN C, YU TK, GREEN M, HORTOBAGYI GN & GONZALEZ-ANGULO AM (2009). Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 20(4): 621-627.
- DIENER-WEST M, DOBBINS TW, PHILLIPS TL & NELSON DF (1989). Identification of an optional subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16(3): 669-673.
- DISTEFANO A, YONG YAP Y, HORTOBAGYI GN & BLUMENSCHNEIN GR (1979). The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer*, 44(5): 1913-1918.
- EICHLER AF, KUTER I, RYAN P, SCHAPIRA L, YOUNGER J & HENSON JW (2008). Survival in Patients With Brain Metastases From Breast Cancer : The Importance of HER-2 Status. *Cancer*, 112(11): 2359-2367.
- EISEMANN N, WALDMANN A & KATALINIC A (2013). Epidemiology of Breast Cancer - Current Figures and Trends. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 73(2): 130-135.
- FRISK G, SVENSSON T, BÄCKLUND LM, LIDBRINK E, BLOMQVIST P & SMEDBY KE (2012). Incidence and time trends of brain metastases admissions among breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer*, 106(11): 1850-1853.
- GASPAR L, SCOTT C, ROTMAN M, ASBELL S, PHILLIPS T, WASSERMAN T, MCKENNA WG & BYHARDT R (1997). Recursive partitioning (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37(4): 745-751.
- GERSTNER ER & FINE RL (2007). Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm. *J Clin Oncol*, 25(16): 2306-2312.
- GRUBB CS, JANI A, WU CC, SAAD S, QURESHI YH, NANDA T, YAEH A, ROZENBLAT T, SISTI MB, BRUCE JN, MCKHANN GM 2ND, SHETH SA, LESSER J, CHENG SK, ISAACSON SR, LASSMAN AB, CONNOLLY EP & WANG TJ (2016). Breast cancer subtype as a predictor for outcomes and control in the setting of brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*, 127(1): 103-110.
- HINES SL, VALLOW LA, TAN WW, MCNEIL RB, PEREZ EA & JAIN A (2008). Clinical outcomes after diagnosis of brain metastases in patients with estrogen-and/or human epidermal growth factor receptor-2 positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 19(9): 1561-1565
- KARNOFSKY DA, ABELMANN WH, CRAVER LF & BURCHENAL JH (1948). The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of cancer. *Cancer*, 1: 634-656.
- KHUNTIA D, BROWN P, LI J & MEHTA MP (2006). Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastases. *J Clin Oncol*, 24(8): 1295-1304.
- KIM HJ, IM SA, KEAM B, KIM YJ, HAN SW, KIM TM, OH DY, KIM JH, LEE SH, CHIE EK, HAN W, KIM DW, KIM TY, NOH DY, HEO DS, PARK IA, BANG YJ & HA SW (2012). Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. *J Neurooncol*, 106(2): 303-313.
- KIRSCH DG, LEDEZMA CJ, MATHEWS CS, BHAN AK, ANCUKIEWICZ M, HOCHBERG FH & LOEFFLER JS (2005). Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol*, 23(9): 2114-2116.
- KONECNY G, PAULETTI G, PEGRAM M, UNTCH M, DANDEKAR S, AGUILAR Z, WILSON C, RONG HM, BAUERFEIND I, FELBER M, WANG HJ, BERYT M, SESHADRI R,

- HEPP H & SLAMON DJ (2003). Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(2): 142-153.
- KURTZ JM, GELBER R, BRADY LW, CARELLA RJ & COOPER JS (1981). The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 7(7): 891-895.
- 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 & KIM HJ (2010). Clinical outcomes and breast cancer subtypes in patients with brain metastases. *Onkologie*, 33(4): 146-152.
- LAGERWAARD FJ, LEVENDAG PC, NOWAK PJ, EIJKENBOOM WM, HANSENS PE & SCHMITZ PI (1999). Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43(4): 795-803.
- LE SCODAN R, MASSARD C, JOUANNEAU L, COUSSY F, GUTIERREZ M, KIROVA Y, LERBOURS F, LABIB A & MOURET-FOURME E (2012). Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. *J Neurooncol*, 106(1): 169-176.
- LEE SS, AHN JH, KIM MK, SYM SJ, GONG G, AHN SD, KIM SB & KIM WK (2008). Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat*, 111(3): 523-530.
- LENTZSCH S, REICHARDT P, WEBER F, BUDACH V & DÖRKEN B (1999). Brain Metastases in Breast Cancer: Prognostic factors and management. *Eur J Cancer*, 35(4): 580-585.
- LIN NU, BELLON J & WINER EP (2004). CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol*, 22(17): 3608–3617.
- LIN NU & WINER EP (2007). Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res*, 13(6): 1648-1655.
- LIN NU, CLAUS E, SOHL J, RAZZAK AR, ARNAOUT A & WINER EP (2008). Sites of Distant Relapse and Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer : High Incidence of Central Nervous System Metastases. *Cancer*, 113(10): 2638-2645.
- LORENZONI J, DEVRIENDT D, MASSAGER N, DAVID P, RUÍZ S, VANDERLINDEN B, VAN HOUTTE P, BROTTI J & LEVIVIER M (2004). Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60(1): 218-224.
- MELISKO ME, MOORE DH, SNEED PK, DE FRANCO J & RUGO HS (2008). Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol*, 88(3): 359-365.
- NAM BH, KIM SY, HAN HS, KWON Y, LEE KS, KIM TH & RO J (2008). Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res*, 10(1): R20.
- NIEDER C, MARIENHAGEN K, ASTNER ST & MOLLS M (2009). Prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *BMC Cancer*, 9: 105.
- NIEDER C & MEHTA MP (2009). Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat Oncol*, 4: 10.
- NIEDER C & DALHAUG A (2010). A new prognostic score derived from phase I study participants with advanced solid tumours is also valid in patients with brain metastasis. *Anticancer Res*, 30(3): 977-979.
- NIEDER C, PAWINSKI A & MOLLS M (2010). Prediction of Short Survival in Patients with Brain Metastases Based on three Different Scores: A Role for `Triple-negative` Status? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 22(1): 65-69.
- NIEDER C, ASTNER ST, ANDRATSCHKE NH & MARIENHAGEN K (2011). Postoperative treatment and prognosis of patients with resected single

- brain metastasis: how useful are established prognostic scores? . *Clin Neurol Neurosurg*, 113(2): 98-103.
- NIWINSKA A, MURAWSKA M & POGODA K (2010). Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol* 21(5): 942-948.
- NIWINSKA A, POGODA K, MURAWSKA M & NIWINSKI P (2011). Factors influencing survival in patients with breast cancer and single or solitary brain metastasis. *Eur J Surg Oncol.*, 37(7): 635-642.
- NIWINSKA A & MURAWSKA M (2012). New breast cancer recursive partitioning analysis prognostic index in patients with newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(5): 2065-2071.
- OGAWA K, YOSHII Y, NISHIMAKI T, TAMAKI N, MIYAGUNI T, TSUCHIDA Y, KAMADA Y, TOITA T, KAKINOHANA Y, TAMAKI W, IRAHA S, ADACHI G, HYODO A & MURAYAMA S (2008). Treatment and prognosis of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol*, 86(2): 231-238.
- PARK YH, KIM TH, JUNG SY, KIM YE, BAE JM, KIM YJ, CHOI JH, LEE NK, MOON SH, KIM SS, SHIN KH, KIM JY, KIM DY & CHO KH (2013). Combined Primary Tumor and Extracranial Metastasis Status as Constituent Factor of Prognostic Indices for Predicting the Overall Survival in Patients with Brain Metastases. *J Korean Med Sci*, 28(2): 205-212.
- PESTALOZZI BC & BRIGNOLI S (2000). Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol*, 18(11): 2349-2351.
- 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 & GOLDBIRSCHE A (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(6): 935-944.
- PREUSSER M, CAPPER D, ILHAN-MUTLU A, BERGHOF AS, BIRNER P, BARTSCH R, MAROSI C, ZIELINSKI C, MEHTA MP, WINKLER F, WICK W & VON DEIMLING A (2012). Brain metastases: pathobiology and emerging targeting therapies. *Acta Neuropathol*, 123(2): 205-222.
- RADES D, DUNST J & SCHILD SE (2008). a new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol*, 184(5): 251-255.
- RADES D, DZIGGEL L, HAATANEN T, VENINGA T, LOHYNSKA R, DUNST J & SCHILD SE (2011). Scoring Systems to estimate intracerebral control and survival rates of patients irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 80(4): 1122-1127.
- RADES D, DZIGGEL L, SEGEDIN B, OBLAK I, NAGY V, MARITA A, SCHILD SE, TRANG NT & KHOA MT (2013). A simple survival score for patients with brain metastases from breast cancer. *Strahlenther Onkol.*, 189(8): 664-667.
- SANNA G, FRANCESCHELLI L, ROTMENSZ N, BOTTERI E, ADAMOLI L, MARENGHI C, MUNZONE E, COSSU ROCCA M, VERRI E, MINCHELLA I, MEDICI M, CATANIA C, MAGNI E, GOLDBIRSCHE A & NOLÉ F (2007). Brain metastases in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Res*, 27(4C): 2865–2869.
- SIEGEL RL, MILLER KD & JEMAL A (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.*, 66(1): 7-30.
- SLAMON DJ, LEYLAND-JONES B, SHAK S, FUCHS H, PATON V, BAJAMONDE A, FLEMING T, EIERMANN W, WOLTER J, PEGRAM M, BASELGA J & NORTON L (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.*, 344(11): 783-792.

- SMEDBY KE, BRANDT L, BÄCKLUND ML & BLOMQVIST P (2009). Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*, 101(11): 1919-1924.
- SMID M, WANG Y, ZHANG Y, SIEUWERTS AM, YU J, KLIJN JG, FOEKENS JA & MARTENS JWM (2008). Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*, 68(9): 3108-3114.
- SPERDUTO PW, BERKEY B, GASPAR LE, METHA M & CURRAN W (2008). A new Prognostic Index and Comparison to three other Indices for Patients with Brain Metastases: an Analysis of 1,960 Patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(2): 510-514.
- SPERDUTO PW, CHAO ST, SNEED PK, LUO X, SUH J, ROBERGE D, BHATT A, JENSEN AW, BROWN PD, SHIH H, KIRKPATRICK J, SCHWER A, GASPAR LE, FIVEASH JB, CHIANG V, KNISELY J, SPERDUTO CM & MEHTA M (2010). 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 Radiat Oncol Biol Phys*, 77(3): 655-661.
- SPERDUTO PW, KASED N, ROBERGE D, XU Z, SHANLEY R, LUO X, SNEED PK, CHAO ST, WEIL RJ, SUH J, BHATT A, JENSEN AW, BROWN PD, SHIH HA, KIRKPATRICK J, GASPAR LE, FIVEASH JB, CHIANG V, KNISELY JP, SPERDUTO CM, LIN N & MEHTA M (2012a). The effect of tumor subtype on survival and the Graded Prognostic Assessment (GPA) for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(5): 2111-2117.
- SPERDUTO PW, KASED N, ROBERGE D, XU Z, SHANLEY R, LUO X, SNEED PK, CHAO ST, WEIL RJ, SUH J, BHATT A, JENSEN AW, BROWN PD, SHIH HA, KIRKPATRICK J, GASPAR LE, FIVEASH JB, CHIANG V, KNISELY JP, SPERDUTO CM, LIN N & MEHTA M (2012b). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*, 30(4): 419-425.
- 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 & 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(3): 467-472.
- TABOURET E, METELLUS P, GONCALVES A, ESTERNI B, CHARAFFE-JAUFFRET E, VIENS P & TALLET A (2014). Assessment of prognostic scores in brain metastases from breast cancer. *Neuro Oncol*, 16(3): 421-428.
- TSUKADA Y, FOUAD A, PICKREN JW & LANE WW (1983). Central nervous system metastasis from breast carcinoma: Autopsy study. *Cancer*, 52(12): 2349-2354.
- VENUR VA & AHLUWALIA MS (2015). Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol*, 4(2): 18.
- VIANI G, BERNARDES DA SILVA L & STEFANO E (2012). Prognostic indexes for brain metastases: Which is the most powerful? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(3): 325-330.
- VOGEL CL, COBLEIGH MA, TRIPATHY D, GUTHEIL JC, HARRIS LN, FEHRENBACHER L, SLAMON DJ, MURPHY M, NOVOTNY WF, BURCHMORE M, SHAK S, STEWART SJ & PRESS M (2002). Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 20(3): 719-726.
- WEIL RJ, PALMIERI DC, BRONDER JL, STARK AM & STEEG PS (2005). Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol.*, 167(4): 913-920.

- WELTMAN E, SALVAJOLI JV, BRANDT RA, DE MORAIS HANRIOT R, PRISCO FE, CRUZ JC, DE OLIVEIRA BORGES SR & WAJSBROT DB (2000). Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46(5): 1155-1161.
- WITZEL I, KANTEHARDT EJ, MILDE-LANGOSCH K, IHNEN M, ZEITZ J, HARBECK N, JÄNICKE F & MÜLLER V (2011). Management of Patients with Brain Metastases Receiving Trastuzumab Treatment for Metastatic Breast Cancer. *Onkologie*, 34(6): 304-308.
- WITZEL I, OLIVEIRA-FERRER L, PANTEL K, MÜLLER V & WIKMAN H (2016). Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res*, 18(1): 1-9.
- YAMAMOTO M, SATO Y, SERIZAWA T, KAWABE T, HIGUCHI Y, NAGANO O, BARFOD BE, ONO J, KASUYA H & URAKAWA Y (2012). Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(5): 1399-1405.
- ZINDLER JD, RODRIGUES G, HAASBEEK CJ, DE HAAN PF, MEIJER OW, SLOTMAN BJ & LAGERWAARD FJ (2013). The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery. *Radiat Oncol*, 106(3): 370-374.
- ZUBROD CG, SCHNEIDERMAN M & FREI E (1960). Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 11: 7-33.

11 Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meine Doktormutter PD Dr. Isabell Witzel für die tatkräftige Unterstützung, alle aufbauenden Worte, die vielen Verbesserungsvorschläge und den Ansporn, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich möchte mich ebenfalls ganz herzlich bei Dr. Elena Laakmann, sowie Dr. Yvonne Goy für die Unterstützung, die hilfreichen Ratschläge und die Zeit bedanken.

Ein weiterer Dank geht an Herrn Jan-Felix Kersten für die statistische Beratung. Bei meiner Familie – insbesondere meiner Mutter und meinem Bruder – und meinen Freunden möchte ich mich ebenfalls für die seelische Unterstützung, die Geduld, die Ratschläge und die zeitweise immer wieder erforderliche Ablenkung bedanken.

12 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

13 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.

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

Unterschrift: