

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Prof. Dr. med. Barbara Schmalfeldt

„Zusätzlicher Nutzen einer Ganzhirnbestrahlung nach chirurgischer Resektion bzw. stereotaktischer Radiotherapie von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom“

Dissertation

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

Vorgelegt von:

Aenne Marie Thiesen
aus Flensburg

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 20.12.2018

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

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

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Kerstin Borgmann

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothesen und Fragestellungen dieser Arbeit.....	9
2	Einleitung	10
2.1	Epidemiologie des Mammakarzinoms sowie von Hirnmetastasen dieser Tumorentität	10
2.2	Therapieoptionen bei Hirnmetastasierung	11
2.2.1	Operation.....	11
2.2.2	Strahlentherapie	12
2.2.2.1	Stereotaktische Radiotherapie	12
2.2.2.2	Ganzhirnbestrahlung	12
2.3	Prognose sowie prognostische Faktoren bei Hirnmetastasierung	14
3	Material und Methoden.....	17
4	Ergebnisse	22
4.1	Patientencharakteristika der Gesamtkohorte	22
4.2	Gesamtüberleben	29
4.3	Progressionsfreies Überleben.....	32
4.4	Auswertung des ECOG-Status	35
4.5	Veränderungen des Beschwerdebildes nach im Vergleich zu vor der Therapie	39
4.5.1	Veränderung des Beschwerdebildes in den Therapiekohorten OP vs. OP und WBRT.....	39
4.5.2	Veränderung des Beschwerdebildes in den Therapiekohorten SRT vs. SRT und WBRT.....	45
5	Diskussion.....	50
5.1	Gesamtüberleben	50
5.2	Progressionsfreies Überleben.....	52
5.3	ECOG-Status.....	54
5.4	Veränderungen des Beschwerdebildes	55

5.5	Häufigkeit der Anwendung einer WBRT im zeitlichen Verlauf.....	57
5.6	Stärken und Schwächen der Untersuchung.....	57
5.6.1	Stärken dieser Untersuchung	57
5.6.2	Schwächen dieser Untersuchung.....	58
6	Schlussfolgerung.....	62
7	Zusammenfassung.....	63
8	Abstract.....	64
9	Abkürzungsverzeichnis	65
10	Literaturverzeichnis	66
11	Anhang.....	71
11.1	Patientencharakteristika gesamt	71
11.2	Patientencharakteristika für Patientinnen, deren Gesamtüberleben bestimmt werden konnte	73
11.3	Patientencharakteristika für Patientinnen, deren progressionsfreies Überleben bestimmt werden konnte	75
11.4	Patientencharakteristika für Patientinnen, deren ECOG-Status vor und nach der Therapie erhoben werden konnte.....	77
11.5	Patientencharakteristika für Patientinnen, deren Beschwerdebild vor und nach der Therapie erhoben werden konnte.....	79
11.6	Darstellung aller in den Therapiekohorten OP vs. OP und WBRT aufgetretener Symptome mit Abbildung des jeweiligen Baseline-Wertes	81
11.7	Darstellung aller in den Therapiekohorten SRT vs. SRT und WBRT aufgetretener Symptome mit Abbildung des jeweiligen Baseline-Wertes	82
12	Danksagung.....	83
13	Lebenslauf von Aenne Marie Thiesen.....	84
14	Eidesstattliche Versicherung.....	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des kumulativen (kum.) Gesamtüberlebens in Monaten für die Behandlung mit vs. ohne zusätzliche WBRT anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve; Abbildung des p-Wertes.....	29
Abbildung 2: Darstellung des kumulativen progressionsfreien Überlebens in Monaten für die Behandlung mit vs. ohne zusätzliche WBRT anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve; Abbildung des p-Wertes.....	32
Abbildung 3: Darstellung der Symptome, deren Prävalenz sich in den Therapiekohorten OP bzw. OP und WBRT nach der Therapie im Vergleich zu vorher (baseline) reduziert hat [in %].....	40
Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Erschöpfung und Abgeschlagenheit vor (baseline) und nach der Behandlung mit OP bzw. OP und WBRT [in %].....	41
Abbildung 5: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens einer Symptomfreiheit und von Übelkeit bzw. Erbrechen vor (baseline) und nach der Behandlung mit OP bzw. OP und WBRT [in %]	42
Abbildung 6: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens einer Hemiparese und von Sprachstörungen vor (baseline) und nach der Behandlung mit OP bzw. OP und WBRT [in %]	43
Abbildung 7: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit vor (baseline) und nach der Behandlung mit SRT bzw. SRT und WBRT [in %]	45
Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Sensibilitätsstörungen und Erschöpfung bzw. Abgeschlagenheit vor (baseline) und nach der Behandlung mit SRT bzw. SRT und WBRT [in %]	46
Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens der Beschwerden Alopezie, Sehstörungen, Schwindel, Übelkeit bzw. Erbrechen und Cephalgie in den Therapiekohorten SRT bzw. SRT und WBRT [in %]; Abbildung des Baseline-Wertes als Ausgangswert	47
Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen und eines Krampfanfalls vor (baseline) und nach der Behandlung mit einer SRT bzw. SRT und WBRT [in %]	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Einteilung des ECOG-Status (Grad 0–5) im Vergleich zur Einteilung des Karnofsky-Index (100–0%)	16
Tabelle 2: Verwendete statistische Software und jeweilige Hersteller	19
Tabelle 3: Aufschlüsselung der verabreichten lokalen Therapiemaßnahmen für die mit und ohne WBRT behandelte Gesamtkohorte	22
Tabelle 4: Darstellung des Alters bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Hirnmetastasierung in Jahren (J.) sowie der Latenzzeit in Jahren zwischen der Diagnosestellung beider (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)	23
Tabelle 5: Darstellung des Hormonrezeptor- und HER2-Status des Mammakarzinoms für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen	23
Tabelle 6: Anwendung einer Chemo-, HER2-gerichteten- und endokrinen Therapie nach Erstdiagnose der Hirnmetastasierung vor Auftreten eines Progresses (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen).....	24
Tabelle 7: Häufigkeit des Auftretens einer Meningeosis carcinomatosa vor Diagnose eines Hirnmetastasenprogresses sowie der Anwendung von Steroiden und Antiepileptika für die mit und ohne WBRT behandelten Patientinnen (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)	24
Tabelle 8: Darstellung des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose, der Spannweite und der Anzahl an bekannten Fällen	25
Tabelle 9: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sowie Vorliegen extrakranieller Metastasen in den mit und ohne WBRT behandelten Kohorten (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)	25
Tabelle 10: Mittelwert, Median und Spannweite der Dosis der WBRT und der Anzahl der Bestrahlungstage (T.); (Angabe der Anzahl der Patientinnen, zu denen diesbezüglich Informationen verfügbar waren)	26

Tabelle 11: Aufgliederung der mit einer SRT behandelten Patientinnen, die ihre SRT als Radiochirurgie in einer Sitzung oder stereotaktisch fraktioniert in mehreren Sitzungen erhalten haben	26
Tabelle 12: Anzahl und Häufigkeit der angewandten Therapieverfahren vor dem 20.03.2011; zusätzliche Darstellung der addierten Ergebnisse aller mit einer WBRT kombinierten Therapieverfahren	27
Tabelle 13: Anzahl und Häufigkeit der angewandten Therapieverfahren nach dem 20.03.2011; zusätzliche Darstellung der addierten Ergebnisse aller mit einer WBRT kombinierten Therapieverfahren	28
Tabelle 14: Median, Mittelwert und Spannweite des Gesamtüberlebens in Monaten (M.) für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen	30
Tabelle 15: Angabe des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms; Darstellung der Anzahl an Hirnmetastasen und der Häufigkeit des Vorliegens extrakranieller Metastasen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung sowie des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose; Angabe der Ergebnisse für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen, deren Gesamtüberleben bestimmt werden konnte	31
Tabelle 16: Median, Mittelwert und Spannweite des progressionsfreien Überlebens in Monaten für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen.....	32
Tabelle 17: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens eines Hirnmetastasenprogresses.....	33
Tabelle 18: Nachbehandlung mit einer Rezidiv-OP, -SRT und/oder -WBRT nach Progress der Hirnmetastasen.....	33
Tabelle 19: Angabe des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms; Darstellung der Anzahl an Hirnmetastasen und der Häufigkeit des Vorliegens extrakranieller Metastasen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung sowie des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose; Angabe der Ergebnisse für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen, deren progressionsfreies Überleben bestimmt werden konnte.....	34
Tabelle 20: Mittlerer und medianer ECOG-Status sowie dessen Spannweite bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen verfügbar waren)	35

Tabelle 21: Mittlere Veränderung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der Therapie sowie dessen Spannweite (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen vorlagen)	36
Tabelle 22: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens einer Verschlechterung des ECOG-Status um -1 bis -4 sowie eines Gleichbleibens bzw. einer Verbesserung des ECOG-Status um 1 nach im Vergleich zu vor der jeweiligen Therapie (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen vorlagen)	37
Tabelle 23: Darstellung der Anzahl und des maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sowie des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms für Patientinnen, deren ECOG-Status bestimmt werden konnte (Angabe der Anzahl der Patientinnen, zu denen diese Informationen vorlagen)	38
Tabelle 24: Darstellung der Häufigkeit des Vorliegens von 1, 2 oder ≥ 3 Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sowie des HER2-Status des Mammakarzinoms; Angabe des medianen maximalen Durchmessers bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen sowie der Häufigkeit der Verabreichung von Steroiden für Patientinnen, deren Beschwerdebild erfasst werden konnte (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen vorlagen)	44
Tabelle 25: Darstellung der Anzahl an Hirnmetastasen bei Erstdiagnose, der Häufigkeit der Verabreichung von Steroiden sowie des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose für Patientinnen, deren Beschwerdebild erhoben werden konnte (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)	49

1 Arbeitshypothesen und Fragestellungen dieser Arbeit

- 1) Welche Auswirkung hat die Applikation einer Ganzhirnbestrahlung (Whole Brain Radiation Therapy – WBRT) nach erfolgter chirurgischer Resektion (Operation – OP) und/oder stereotaktischer Radiotherapie (SRT) auf das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms?
- 2) Wie beeinflusst die Applikation einer WBRT nach erfolgter OP und/oder SRT das progressionsfreie Überleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms?
- 3) Wie wirkt sich die Applikation einer WBRT nach erfolgter OP oder SRT auf den Allgemeinzustand der Patientinnen in Form des Eastern Cooperative Oncology Group-Status (ECOG-Status) aus?
- 4) Inwiefern führt die Applikation einer WBRT nach OP oder SRT zur Abschwächung vorbestehender Symptome bzw. welche Nebenwirkungen bringt sie mit sich?

2 Einleitung

Im Folgenden werden die Epidemiologie des Mammakarzinoms und die von Hirnmetastasen selbiger Tumorentität beschrieben. Des Weiteren werden therapeutischen Optionen sowie die Prognose bzw. prognostischen Faktoren bei Hirnmetastasierung durch ein Mammakarzinoms erläutert.

2.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms sowie von Hirnmetastasen dieser Tumorentität

Das Mammakarzinom ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand am häufigsten auftretende Tumorerkrankung von Frauen in Deutschland (Kaatsch et al., 2015). Im Unterschied zu vielen anderen Tumorerkrankungen tritt das Mammakarzinom häufig schon in jungen Jahren auf. Fast 30 Prozent der Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt (Kaatsch et al., 2015). Die Prognose ist sehr variabel und abhängig von vielen Faktoren, wie z. B. dem Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Im Jahr 2012 verstarben in Deutschland 17.748 Frauen an den Folgen eines Mammakarzinoms (Kaatsch et al., 2015). Die Dunkelziffer wird durch unerkannte bzw. nicht erfasste Fälle vermutlich noch größer sein.

Besonders hoch ist die Mortalitätsrate für Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die Hirnmetastasen ausgebildet haben. Eine aktuelle dänische Studie ergab für diese Patientinnen eine Wahrscheinlichkeit von 62%, beim alleinigen Vorliegen von Hirnmetastasen innerhalb eines Jahres zu versterben (Ording et al., 2017).

Hirnmetastasen sind die häufigsten malignen intrazerebralen Tumoren (Barnholtz-Sloan et al., 2004). 5–20% der an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen bilden im Verlauf Hirnmetastasen aus (Barnholtz-Sloan et al., 2004, Yau et al., 2006, Pelletier et al., 2008). Risikofaktoren, welche das Auftreten einer Hirnmetastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom begünstigen, stellen ein negativer Hormonrezeptorstatus, eine Überexpression des Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2 (HER2), der Differenzierungsgrad G3 sowie ein hoher KI-67-Index des Mammakarzinoms dar (Minisini et al., 2013). Auch das Vorliegen eines Triple-negativen Mammakarzinoms, ein Alter < 50 Jahre bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms und die Tumorgroße pT3/T4 gelten als Risikofaktoren (Heitz et al., 2009). Die Inzidenz von Hirnmetastasen aller Tumorentitäten liegt bei 8,3–

11/100.000 und weist eine steigende Tendenz auf (Percy et al., 1972, Walker et al., 1985, Barnholtz-Sloan et al., 2004). Einerseits ist dies auf eine ausgereifere neuroradiologische Diagnostik, andererseits auf eine gesteigerte Kontrolle der systemischen Erkrankung im Rahmen verbesserter therapeutischer Interventionsmaßnahmen zurückzuführen (Nayak et al., 2012, Gallego Perez-Larraya and Hildebrand, 2014). Die gesteigerte Kontrolle bedingt ein verlängertes Gesamtüberleben, mit welchem die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung von Hirnmetastasen steigt (Nayak et al., 2012, Gallego Perez-Larraya and Hildebrand, 2014). 15–25% aller Hirnmetastasen sind auf den Primärtumor Mammakarzinom zurückzuführen. Noch häufiger mit etwa 50% ist das Bronchialkarzinom ein Primarius für Hirnmetastasierung (Patchell, 2003, Soffietti et al., 2006).

2.2 Therapieoptionen bei Hirnmetastasierung

Zur Behandlung der Hirnmetastasen stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Häufig werden chirurgische Resektionen und strahlentherapeutische Maßnahmen vorgenommen. Auch systemische Behandlungen, wie Chemo-, Immun-, und endokrine Therapien, kommen zum Einsatz. Nachfolgend werden die für die untersuchten Fragestellungen relevanten Therapieverfahren kurz vorgestellt.

2.2.1 Operation

Die chirurgische Resektion von Hirnmetastasen ist eine therapeutische Interventionsmaßnahme, die einerseits der Linderung neurologischer Ausfallerscheinungen dient, zudem aber auch zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen kann (Vogelbaum and Suh, 2006). Zur Anwendung kommt sie beispielsweise bei Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befinden (Karnofsky Performance Status-Index ≥ 70 , siehe Absatz 1.3), die singuläre bzw. solitäre Hirnmetastasen an einer chirurgisch zugänglichen Lokalisation aufweisen oder deren Hirnmetastasen durch besondere Größe (> 3 cm Durchmesser) imponieren (Vogelbaum and Suh, 2006, Szadurska et al., 2016). Zudem ermöglicht die chirurgische Gewinnung von Tumormaterial die histologische Untersuchung der Hirnmetastasen. Dies ist unter anderem relevant, da es im Verlauf der Krebserkrankung zu einer Veränderung der tumorbiologischen Merkmale kommen kann, welche die Auswahl des Behandlungskonzepts beeinflussen würde (Kaidar-Person et al., 2017).

2.2.2 Strahlentherapie

Auch die Strahlentherapie ist ein häufig angewandtes Therapieverfahren bei Hirnmetastasierung. Mittels ionisierender Strahlung wird eine Schädigung bzw. Zerstörung der Tumorzellen herbeigeführt. Man unterscheidet die stereotaktische Radiotherapie und die Ganzhirnbestrahlung, welche im Folgenden kurz beschrieben werden.

2.2.2.1 Stereotaktische Radiotherapie

Die SRT erfolgt mit dem Ziel, eine hohe Strahlendosis im Bereich der durch Koordinaten beschriebenen Hirnmetastasen zu platzieren. Ein steiler Dosisabfall dient dabei der Schonung umliegender gesunder Zellen (Nathoo et al., 2004, Arnold, 2014). Erfolgt die Verabreichung der Gesamtstrahlendosis in nur einer Sitzung, spricht man von einer Radiochirurgie (Nathoo et al., 2004, Arnold, 2014). Wird die Gesamtdosis hingegen auf mehrere Therapiesitzungen aufgeteilt, wird dies als stereotaktisch fraktionierte Strahlentherapie bezeichnet (Henzel et al., 2006, Fahrig et al., 2007, Arnold, 2014). Die Fraktionierung dient der Schonung umliegenden Gewebes und findet vor allem bei großen Läsionen mit einem Durchmesser ≥ 3 cm oder bei Lokalisation in wichtigen funktionellen Bereichen Anwendung (Fahrig et al., 2007, Specht and Combs, 2016). Die Radiochirurgie hingegen wird häufig als primäre Behandlung bei einzelnen oder multiplen Läsionen mit einem Durchmesser < 4 cm eingesetzt (Yamamoto et al., 2014, Limon et al., 2017, Thiagarajan and Yamada, 2017). Auch als adjuvante Therapie findet die Radiochirurgie Anwendung, um eine Steigerung der lokalen Kontrolle im Bereich einer Resektionshöhle zu erzielen (Quigley et al., 2008, Choi et al., 2012).

2.2.2.2 Ganzhirnbestrahlung

Bei der WBRT wird das gesamte Gehirn in mehreren Fraktionen, meist in 10 bis 15, mit einer Gesamtstrahlendosis von ca. 30 Gray (Gy) bestrahlt (McPherson et al., 2010, Lin and DeAngelis, 2015).

Anwendung findet die WBRT zum einen als primäre Therapie. Zum Einsatz kommt sie beispielsweise, wenn multiple Hirnmetastasen oder Oligometastasen (1 bis 3) bei gleichzeitig schlecht kontrollierter systemischer Erkrankung vorliegen (Lin and DeAngelis, 2015).

Auch Oligometastasen mit einer Größe > 4 cm, die einer SRT nicht zugänglich sind, können mit einer WBRT behandelt werden (Lin and DeAngelis, 2015). Zudem kann die WBRT als Re-Bestrahlung bei spätem Versagen einer primären WBRT eingesetzt werden (Lin and DeAngelis, 2015).

Häufig wird die WBRT jedoch auch kombiniert mit anderen Therapieverfahren verabreicht. So wird sie oftmals nach Durchführung einer OP oder SRT appliziert (Lin and DeAngelis, 2015), da man durch die zusätzliche Therapie eine Verbesserung der lokalen Kontrolle erwartet (McPherson et al., 2010, Tsao et al., 2012).

Grundlagen für die Anwendung einer zusätzlichen WBRT sind unter anderem das Vorliegen einer geringen Anzahl an Hirnmetastasen sowie ein relativ guter Allgemeinzustand der zu behandelnden Patienten (McPherson et al., 2010, Tsao et al., 2012).

Der Einsatz einer zusätzlich zur OP oder SRT applizierten WBRT ist jedoch aufgrund der aktuellen Studienlage bezüglich des Risiko-Nutzen-Profiles umstritten. Derzeit veröffentlichte Studien deuten darauf hin, dass die Anwendung einer WBRT zwar zu einer signifikant verbesserten lokalen Kontrolle der Hirnmetastasen und einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Intervalls führen kann, das Gesamtüberleben der Patienten mit wenigen Hirnmetastasen jedoch durch die Therapie nicht prolongiert wird (Aoyama et al., 2006, McPherson et al., 2010, Kocher et al., 2011, Tsao et al., 2012). Auch eine Einschränkung der Lebensqualität und der neurokognitiven Kontrolle wurde gehäuft bei Patienten nach zusätzlicher WBRT beobachtet, weshalb die Vor- und Nachteile dieser Therapie gut abgewogen werden müssen (Chang et al., 2009, Soffiatti et al., 2013).

Die meisten bisher durchgeführten Studien zum Nutzen einer zusätzlich applizierten WBRT wurden ausgehend von Hirnmetastasen verschiedener Tumorentitäten untersucht. Der absolute Anteil an Patienten mit Hirnmetastasen eines spezifischen Primärtumors erwies sich als klein. Insbesondere zum Nutzen der WBRT bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms sind bislang nur wenige Untersuchungen erfolgt.

2.3 Prognose sowie prognostische Faktoren bei Hirnmetastasierung

Die Prognose für Patienten mit Hirnmetastasen ist insgesamt sehr schlecht. Die mediane Überlebenszeit unbehandelter Patienten liegt bei ungefähr einem Monat (Niwinska et al., 2010). Nach Behandlung mit den zuvor vorgestellten Therapieverfahren wird ein medianes Überleben von ca. 8–16 Monaten erreicht (Kocher et al., 2011, Aoyama et al., 2015, Sahgal et al., 2015).

Für Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms sind die im Folgenden beschriebenen Prognosefaktoren bekannt:

In den Untersuchungen von Kuba et al. zeigte sich ein verlängertes Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom, ≤ 4 Hirnmetastasen sowie einem guten Allgemeinzustand bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen (ECOG-Status ≤ 1); dies galt allerdings nur für Patientinnen, deren Hirnmetastasen mit einer systemischen Therapie sowie einer SRT oder OP behandelt worden sind (Kuba et al., 2014). Die positive Korrelation zwischen dem Vorliegen eines HER2-positiven Mammakarzinoms und dem Gesamtüberleben (Xu et al., 2012a, Kuba et al., 2014) wird mit der Verabreichung einer systemischen Trastuzumab-Therapie in Verbindung gebracht (Bartsch et al., 2007, Park et al., 2009). Auch bei Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptor-positiven Mammakarzinom zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben bei Hirnmetastasierung (Tarhan et al., 2013). Gleiches gilt für ein Alter ≤ 59 Jahren bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen (Rades et al., 2014), das Vorliegen einer singulären Metastase, die einer OP zugänglich ist (Oltean et al., 2009) und das Nicht-Auftreten extrakranieller Metastasen (Oltean et al., 2009).

Das Fehlen genannter Faktoren sowie das Vorliegen eines Triple-negativen Mammakarzinoms (Xu et al., 2012b) gelten als ungünstig und sind mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert. Auch das Auftreten viszeraler Metastasen und das Nicht-Verabreichen einer systemischen Therapie nach WBRT gelten als negative Prognosefaktoren (Niwinska and Murawska, 2008).

Als prognostischer Parameter zur Einschätzung des allgemeinen physischen Wohlbefindens sowie der Einschränkung der alltäglichen Aktivität von Patienten mit malignen Tumoren dient der ECOG-Status. Er weist eine ähnliche Struktur wie der bekannte Karnofsky-Index auf, ist jedoch entgegengesetzt skaliert und in größere

Untereinheiten aufgeteilt (siehe Tabelle 1). Ein ECOG-Status von 0 entspricht einem sehr guten, uneingeschränkten Allgemeinbefinden, während ein ECOG-Status von 5 den Tod des Patienten beschreibt (Berger et al., 2013).

Die Feststellung des Allgemeinzustands dient vor allem der Beurteilung der Therapiefähigkeit des Patienten (Berger et al., 2013). Zudem kann auf Grundlage der Ersteinschätzung bei Erstdiagnose, z.B. der Hirnmetastasierung, durch Reevaluation nach erfolgter Therapie eine Aussage zu den Auswirkungen der Therapie auf den Allgemeinzustand getroffen werden. Da gerade in einer palliativen Situation der Allgemeinzustand von besonderer Bedeutung ist, kommt dem ECOG-Status ein großer Stellenwert im Fachbereich Onkologie zu.

Tabelle 1: Darstellung der Einteilung des ECOG-Status (Grad 0–5) im Vergleich zur Einteilung des Karnofsky-Index (100–0%) (Berger et al., 2013)

Grad	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-Status)	Karnofsky-Index	%
0	Asymptomatisch, keinerlei Einschränkung der normalen Aktivitäten	Normale Aktivität, keine Beschwerden, keine Krankheitssymptome	100
0		Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit, geringe Krankheitssymptome	90
1	Symptomatisch, mäßig eingeschränkte körperliche Aktivität und Arbeitsfähigkeit; keine Bettlägerigkeit	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, einige Krankheitssymptome	80
1		Selbstständige Versorgung, normale Aktivität und Arbeit nicht möglich	70
2	Arbeitsunfähigkeit, selbstständige Lebensführung möglich, zunehmende Pflegebedürftigkeit, Bettlägerigkeit < 50% des Tages	Gelegentliche Unterstützung nötig; Versorgung weitestgehend selbstständig	60
2		Erhebliche Unterstützung und Pflege, ärztliche Hilfe erforderlich	50
3	Selbstständige Versorgung nicht möglich, kontinuierliche Pflege oder Krankenhauspflege nötig, Bettlägerigkeit > 50% des Tages	Überwiegende Bettlägerigkeit, besondere Hilfe und Unterstützung notwendig	40
3		Schwerbehinderung, geschulte Pflegekraft notwendig, Patient nicht moribund	30
4	Rasche Progredienz des Krankheitsverlaufs, Bettlägerigkeit 100%	Schwerstkranker Patient, Hospitalisierung notwendig, aktive supportive Therapie erforderlich	20
4		Moribunder Patient, rasche Erkrankungsprogredienz	10
5	Tod	Tod	0

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die klinischen Daten von 122 Patientinnen retrospektiv (number (n)=104) und prospektiv (n=18) erfasst.

Bei allen Patientinnen wurde eine Hirnmetastasierung bei gleichzeitigem Vorliegen des Primarius Mammakarzinom diagnostiziert. Patientinnen mit anderen malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen.

Die Erhebung der Daten erfolgte an drei klinischen Zentren:

1. am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (n=99),
2. in der Radiologischen Allianz in der Mörkenstraße in Hamburg (n=18),
3. an der Ludwig-Maximilians-Universität in München (n=5).

Alle drei Zentren sind Teilnehmer an der deutschlandweiten Registerstudie BMBC (Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany (Mueller et al., 2015)), in welcher retro- und prospektiv durch aktuell 131 teilnehmende Zentren Daten zu Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms erfasst werden. Koordiniert wird das Projekt durch die Klinik der Gynäkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und die German Breast Group (GBG).

Zu 122 Patientinnen, welche neben zahlreichen anderen im Register der BMBC erfasst sind, wurden Informationen zum ECOG-Status sowie dem Beschwerdebild vor und nach Verabreichung der verschiedenen Therapieverfahren (OP, SRT und WBRT) erhoben. Die Datenerfassung erfolgte durch Einsicht in die Patientenakten. Hierfür wurden am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf das Computerprogramm Soarian bzw. im Zentralarchiv der KLE (Klinik Logistik Eppendorf) das Programm SAP verwendet. In der Radiologischen Allianz wurde Medavis angewandt, während an der Ludwig-Maximilians-Universität ebenfalls SAP zum Einsatz kam. Die Auswertung der Daten fand ausschließlich pseudonymisiert statt.

Bei allen 122 Patientinnen wurde die Diagnose einer Hirnmetastasierung des Mammakarzinoms in den Jahren 2001–2016 gestellt. Untersucht wurden ausschließlich die angewandten Therapieverfahren nach Erstdiagnose der Hirnmetastasierung vor Feststellung des Auftretens eines Hirnmetastasen-

progresses. Das letzte aktualisierte Follow-up (FU) wurde am 10.05.2016 vorgenommen.

Nicht in die Untersuchung einbezogen wurden Patientinnen, die folgenden Faktoren erfüllten: Vorliegen von mehr als einer Primärtumorentität, keine Durchführung therapeutischer Interventionen, ausschließliche Therapie der Hirnmetastasen mit einer WBRT sowie Vorliegen einer Meningeosis carcinomatosa ohne Nachweis einer Hirnmetastasierung. Des Weiteren wurden nur weibliche Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

Der ECOG-Status, der bereits 1960 erfunden wurde (Kelly and Shahrokni, 2016), wird erst seit wenigen Jahren als ein gängiges System zur Klassifikation des Allgemeinzustands von deutschen Ärzten angewandt. Da die Datenerhebung jedoch bis zu Fällen aus dem Jahr 2001 zurückreicht, wurde bei ausgesprochen detaillierter Dokumentation des Zustandes der Patientinnen eine Zuteilung zu einem ECOG-Status vorgenommen. Die entsprechenden Daten wurden Arztbriefen und der Pflegedokumentation entnommen.

Unvollständige Datumsangaben, bei denen der genaue Tag oder Monat, beispielsweise des Todesdatums, unbekannt waren, wurden einheitlich durch feste Datumsvariablen ersetzt. Für den unbekanntem Tag wurde jeweils der erste Tag des Monats gewählt, während für den unbekanntem Monat stets der Monat Juli eingetragen wurde. Erwies sich hingegen auch das Jahr als unbekannt, wurde das Datum nicht in die Analyse einbezogen.

Da bereits ein Ethikvotum für das Hirnmetastasenregister BMBC existiert (Zentrales Ethikvotum aus Hessen FF 42/2013 vom 5.6.2013 und berufsrechtliche Beratung der Ärztekammer Hamburg, Bearbeitungsnummer MC–367/13 vom 27.01.2014), war für dieses Teilprojekt keine erneute Zustimmung der Ethikkommission erforderlich.

Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurden die Computerprogramme SPSS Statistics 23.0 und Excel 2016 verwendet. Zudem unterstützte Dr. Nadia Obi, Epidemiologin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, die statistische Auswertung. Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Word 2016 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Verwendete statistische Software und jeweilige Hersteller

Statistische Software	Hersteller
SPSS Statistics 23.0	IBM, Armonk, New York, USA
Excel 2016	Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA
Word 2016	Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA

Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben wurden anhand einer Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Ein Log-Rank-Test diente beim Vergleich der verschiedenen Therapiekohorten der Ermittlung einer statistischen Signifikanz. Ein Ergebnis wurde als signifikant angesehen, wenn der p-Wert unter 0,05 lag. Es erfolgte eine Rundung der p-Werte auf drei Nachkommastellen.

Das Gesamtüberleben beschreibt die Zeitspanne des Überlebens in Monaten von dem Tag der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bis zum Todestag der Patientinnen. Für den Fall, dass die Patientinnen noch nicht verstorben waren oder der Verbleib der Patientinnen unbekannt war, wurde das Datum des letzten Follow-up als sicheres Überlebensdatum eingesetzt. Das Gesamtüberleben wurde für die Patientenkohorte, die ausschließlich eine OP, ausschließlich eine SRT oder eine OP und eine SRT erhielt, sowie für die Patientenkohorte, der zusätzlich zu den genannten Therapieverfahren eine WBRT appliziert wurde, ermittelt und miteinander verglichen:

Gruppe 1 (n=37): nur OP, nur SRT, OP+SRT

Gruppe 2 (n=75): OP+WBRT, SRT+WBRT, OP+SRT+WBRT

Das progressionsfreie Überleben beschreibt die Zeitspanne in Monaten vom Tag der Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bis zur Diagnose des ersten Progresses der Hirnmetastasen. Lag hingegen kein Progress vor, so wurde das Todesdatum verwendet bzw. das letzte Follow-up-Datum berücksichtigt. Nach den oben genannten Therapieschemen erfolgte auch hier eine Dichotomisierung in zwei Kohorten:

Gruppe 1 (n=20): nur OP, nur SRT, OP+SRT

Gruppe 2 (n=47): OP+WBRT, SRT+WBRT, OP+SRT+WBRT

Während zum Erhalt größerer Patientenfallzahlen für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben die bereits vorgestellten Patientenkohorten verglichen wurden, wurde für die Auswertung der Veränderung des ECOG-Status

und des Beschwerdebildes eine Dichotomisierung in andere Kohorten vorgenommen. Es erfolgte ein Vergleich von Patientinnen, die ausschließlich mit einer OP oder ausschließlich mit einer SRT behandelt wurden, mit solchen, die zusätzlich eine WBRT erhielten. Ausgenommen wurde hierbei die Kohorte mit kombinierter Therapie aus OP *und* SRT, da beide Therapieverfahren sowohl den Allgemeinzustand als auch das Beschwerdebild in unterschiedlichem Maße beeinflussen. Die Auswirkungen der einzelnen Therapie wären folglich nicht abgrenzbar gewesen. Somit wäre es schwergefallen, den Nutzen einer zusätzlich applizierten WBRT zu interpretieren, da nicht klar ersichtlich gewesen wäre, welchen Einfluss die SRT und OP jeweils hatten.

Die Untersuchung der Veränderung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der Therapie wurde wie folgt durchgeführt: Der Punktwert des ECOG-Status *nach* der Therapie wurde von dem *vor* der Therapie bestehendem subtrahiert. Aus der hieraus resultierenden Veränderung des ECOG-Status wurden Mittelwerte gebildet und diese deskriptiv dargestellt. Erfasst wurde der ECOG-Status nur, wenn dieser im Zeitraum von 3 Monaten vor und nach der Therapie dokumentiert war bzw. eine detaillierte Beschreibung innerhalb dieses Zeitraumes zum Allgemeinzustand der Patientinnen vorlag. In die Untersuchung einbezogen wurde jeweils der ECOG-Status, der zeitlich am nächsten zur Behandlung lag.

$$\text{Veränderung des ECOG-Status} = (\text{ECOG-Status vor Therapiebeginn}) - (\text{ECOG-Status nach Durchführung der Therapie})$$

Des Weiteren wurde eine Zusammenfassung der Veränderung des ECOG-Status in die Gruppen „*Verschlechterung des ECOG-Status um -1 bis -4*“ und „*Gleichbleiben bzw. Verbesserung des ECOG-Status um 1*“ vorgenommen. Dies diente der Vergrößerung der Patientenkohorten, welche wie folgt eingeteilt wurden: Patientinnen, die nur eine OP oder nur eine SRT erhielten, wurden solchen, die zusätzlich mit einer WBRT behandelt wurden, gegenübergestellt:

Gruppe 1 (n=13): nur OP

Gruppe 2 (n=24): OP+WBRT

Gruppe 3 (n=12): nur SRT

Gruppe 4 (n=10): SRT+WBRT

Ein exakter Fisher-Test wurde zur Testung auf statistische Signifikanz angewendet.

Die Auswertung des Beschwerdebildes erfolgte aufgrund der kleinen Fallzahlen rein deskriptiv. Symptome, die im Zeitraum von 3 Monaten vor der jeweiligen Therapie dokumentiert waren, wurden mit jenen verglichen, die im Zeitraum von 3 Monaten nach Einsatz der Therapie auftraten. Um die Nebenwirkungen der Behandlung mit zusätzlicher WBRT beurteilen zu können und zu erkennen, ob sich das Beschwerdebild von Therapieverfahren ohne Applikation einer WBRT unterscheidet, fand ein Vergleich der Symptome vor und nach der Behandlung in folgenden Therapiekohorten statt:

Gruppe 1 (n=14): nur OP

Gruppe 2 (n=28): OP+WBRT

Gruppe 3 (n=13): nur SRT

Gruppe 4 (n=14): SRT+WBRT

Untersucht wurde gezielt auf folgende 25 Nebenwirkungen:

Cephalgie, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Erschöpfung/Abgeschlagenheit, Hirndrucksymptomatik, Krampfanfall, Sehstörungen, Beeinträchtigung des Hörens, Sprachstörungen, Sprechstörungen, Sensibilitätsstörungen, Koordinationsstörungen, motorische Störungen, Fallneigung/Gang- und Standunsicherheit, psychomotorische Verlangsamung, Hemiparese, Hirnnervenparese, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Desorientiertheit, Antriebsminderung, Wesensveränderung, hirnorganisches Psychosyndrom, Alopezie, Kopfhauterythem.

Andere, nicht klassifizierte Nebenwirkungen wurden zusätzlich erhoben. Diese zeigten jedoch so selten eine Ausprägung, dass sie bei der Analyse der Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden.

Die Ermittlung der Patientencharakteristika erfolgte mit Hilfe deskriptiver Statistik. Beispielsweise wurden Mittelwert, Median und Spannweite bestimmt. Patientencharakteristika wurden zum einen für alle 122 Patientinnen, zum anderen aber auch für die jeweiligen Patientenkohorten entsprechend der Analyse des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens, des ECOG-Status und des Beschwerdebildes erstellt.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse zur Anwendung einer zusätzlichen WBRT für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, den ECOG-Status sowie das Beschwerdebild der Patientinnen vorgestellt. Zuvor erfolgt die Darstellung der Patientencharakteristika der Gesamtkohorte.

4.1 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte, welche alle 122 Patientinnen umfasste, wies die im Folgenden beschriebenen Charakteristika auf:

Während 41 Patientinnen mit einer OP und/oder SRT behandelt wurden, wurde 81 Patientinnen zusätzlich eine WBRT appliziert. Von den 41 Patientinnen der OP- und/oder SRT-Kohorte wurden 14 mit einer alleinigen OP, 16 mit einer alleinigen SRT und 11 mit einer OP und SRT therapiert. Von den 81 Patientinnen der WBRT-Kohorte erhielten 52 eine OP und WBRT, 15 eine SRT und WBRT und 14 eine OP, SRT und WBRT (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Aufschlüsselung der verabreichten lokalen Therapiemaßnahmen für die mit und ohne WBRT behandelte Gesamtkohorte

Lokale Therapiemaßnahmen bei der Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
Nur OP	14	11,5	52	42,6
Nur SRT	16	13,1	15	12,3
OP+SRT	11	9,0	14	11,5

Die beiden Patientenkohorten wiesen bezüglich des Alters bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Hirnmetastasierung sehr ähnliche Charakteristika auf. So erfolgte die Erstdiagnose des Mammakarzinoms für die Patientenkohorte, die nur eine OP und/oder SRT erhielt, im Median im Alter von 48,9 Jahren. Patientinnen der WBRT-Kohorte waren im Median 51,2 Jahre alt (siehe Tabelle 4).

Die Erstdiagnose der Hirnmetastasierung wurde für die Patientinnen der Kohorte ohne WBRT im Median mit 53,3 Jahren, 3,3 Jahre nach Erstdiagnose des Mammakarzinoms, gestellt. Für die Patientinnen der WBRT-Kohorte lagen die Werte bei 55,8 Jahren und 3,7 Jahren (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Darstellung des Alters bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms und der Hirnmetastasierung in Jahren (J.) sowie der Latenzzeit in Jahren zwischen der Diagnosestellung beider (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
Alter bei Erstdiagnose (ED) des Mamma-Karzinoms (Mamma-Ca.) in Jahren (Median, Spannweite)	48,9	23,5 – 74,8 J.	51,2	27,6 – 76,1 J.
	n=40		n=81	
Alter bei ED der Hirnmetastasen (HM) in Jahren (Median, Spannweite)	53,3	27,8 – 79,4 J.	55,8	32,7 – 82,2 J.
	n=41		n=81	
Zeitintervall von der ED des Mamma-Ca. bis zur ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)	3,3	-0,1 – 12,2 J.	3,7	-0,1 – 18,7 J.
	n=40		n=81	

Die Analyse der tumorbiologischen Charakteristika ergab Folgendes: Während in der Kohorte mit Patientinnen, die nur eine OP und/oder SRT erhielten, 56,2% einen positiven Östrogenrezeptorstatus und 40,6% einen positiven Progesteronrezeptorstatus aufwiesen, bestanden diese bei 51,4% bzw. 45,8% der Patientinnen der WBRT-Kohorte. Ein positiver HER2-Status konnte in erstgenannter Kohorte bei 43,3% der Patientinnen und, etwas häufiger, bei 64,1% der Patientinnen in zweitgenannter Kohorte festgestellt werden. Eine Triple-negative Tumorbiologie wiesen 16,7% der mit OP und/oder SRT behandelten und 15,9% der zusätzlich ganzhirnbestrahlten Patientinnen auf (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Darstellung des Hormonrezeptor- und HER2-Status des Mammakarzinoms für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen

Gesamtkohorte		OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
		n	%	n	%
Östrogenrezeptor (n=104)	positiv	18	56,2	37	51,4
	negativ	14	43,8	35	48,6
Progesteronrezeptor (n=104)	positiv	13	40,6	33	45,8
	negativ	19	59,4	39	54,2
HER2-Status (n=94)	positiv	13	43,3	41	64,1
	negativ	17	56,7	23	35,9
Triple-negativ (n=93)		5	16,7	10	15,9

Eine Chemotherapie wurde 37,9% der ohne und 34,4% der mit WBRT behandelten Patientinnen nach Erstdiagnose der Hirnmetastasierung verabreicht. 35,7% der ohne und 32,3% der mit WBRT therapierten Patientinnen erhielten zur systemischen Behandlung der Hirnmetastasen eine HER2-gerichtete Therapie. Eine endokrine Therapie wurde 20,7% der erstgenannten und 29,7% der zweitgenannten Kohorte zugeführt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Anwendung einer Chemo-, HER2-gerichteten- und endokrinen Therapie nach Erstdiagnose der Hirnmetastasierung vor Auftreten eines Progresses (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
Anwendung einer Chemotherapie nach ED der HM	11 n=29	37,9	22 n=64	34,4
Anwendung einer HER2-gerichteten Therapie nach ED der HM	10 n=28	35,7	20 n=62	32,3
Anwendung einer endokrinen Therapie nach ED der HM	6 n=29	20,7	19 n=64	29,7

Auch das Auftreten einer Meningeosis carcinomatosa im Zeitraum zwischen Erstdiagnose der Hirnmetastasierung bis zum Auftreten eines Progresses zeigte bei Patientinnen der OP- und/oder SRT-Kohorte und solchen der WBRT-Kohorte eine ähnliche Prävalenz (7,5% vs. 6,3%). Selbiges gilt für die Verabreichung von Steroiden (95,0% vs. 91,1%) und Antiepileptika (32,5% vs. 33,8%) im Zeitraum zwischen Erstdiagnose der Hirnmetastasierung und dem letztem Follow-up bzw. Versterben der Patientinnen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Häufigkeit des Auftretens einer Meningeosis carcinomatosa vor Diagnose eines Hirnmetastasenprogresses sowie der Anwendung von Steroiden und Antiepileptika für die mit und ohne WBRT behandelten Patientinnen (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
Meningeosis carcinomatosa (vor Auftreten eines HM-Progresses)	3 n=40	7,5	5 n=79	6,3
Verabreichung von Steroiden	38 n=40	95,0	72 n=79	91,1
Verabreichung von Antiepileptika	13 n=40	32,5	26 n=77	33,8

In Bezug auf den maximalen medianen Durchmesser der Hirnmetastasen unterschieden sich die verglichenen Kohorten geringfügig. Während dieser für die mit OP und/oder SRT Behandelten im Median bei 2,5 cm mit einer Spannweite von 0,3–5,0 cm lag, betrug er bei den mit zusätzlicher WBRT Behandelten 2,8 cm mit einer Spannweite von 0,6–6,0 cm (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Darstellung des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose, der Spannweite und der Anzahl an bekannten Fällen

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)	OP und/oder SRT+WBRT (n=81)
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	2,5 cm; 0,3–5,0 cm n=24	2,8 cm; 0,6–6,0 cm n=52

Selbiges trifft auf das Vorliegen extrakranieller Metastasen zu, welche mit 63,7% im Vergleich zu 58,5% etwas häufiger in der WBRT-Kohorte festgestellt wurden (siehe Tabelle 9).

Größere Inhomogenitäten fielen in Bezug auf die Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose auf. Während Patientinnen, die nur eine OP und/oder SRT erhielten, bei Erstdiagnose zu 62,5% eine singuläre bzw. solitäre Hirnmetastase aufwiesen, traf selbiges auf 47,4% der Patientinnen der WBRT-Kohorte zu. Bei diesen lag hingegen zu 31,6% bereits bei Erstdiagnose eine multiple Hirnmetastasierung mit ≥ 3 Herden vor. Bei ohne WBRT behandelten Patientinnen konnte eine multiple Hirnmetastasierung nur bei 12,5% der Patientinnen bei Erstdiagnose nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sowie Vorliegen extrakranieller Metastasen in den mit und ohne WBRT behandelten Kohorten (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
Anzahl der HM bei ED:	n=40	100,0	n=76	100,0
1	25	62,5	36	47,4
2	10	25,0	16	21,1
≥ 3	5	12,5	24	31,6
Vorliegen extrakranieller Metastasen	24 n=41	58,5	51 n=80	63,7

Hinsichtlich der applizierten Dosis der WBRT und der Anzahl der Bestrahlungstage konnten folgende Daten erhoben werden: Die Dosis der WBRT lag im Median bei Patientinnen, denen zusätzlich zur OP und/oder SRT eine WBRT verabreicht wurde, bei 30 Gy. Der Mittelwert betrug 33,4 Gy mit einer Spannweite von 15,0–44,0 Gy. Verfügbar waren diese Informationen für 64 von 81 ganzhirnbestrahlten Patientinnen (siehe Tabelle 10).

Die Anzahl der Bestrahlungstage betrug im Median 11,0 Tage. Der Mittelwert lag bei 13,4 Tagen mit einer Spannweite von 6–20 Tagen. Verfügbar waren diese Informationen für 57 von 81 Patientinnen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittelwert, Median und Spannweite der Dosis der WBRT und der Anzahl der Bestrahlungstage (T.); (Angabe der Anzahl der Patientinnen, zu denen diesbezüglich Informationen verfügbar waren)

Gesamtkohorte	Dosis der WBRT	Anzahl der Bestrahlungstage
Verfügbare Informationen (bei 81 Patientinnen mit WBRT)	n=64	n=57
Median	30,0 Gy	11,0 T.
Mittelwert	33,4 Gy	13,4 T.
Spannweite	15,0–44,0 Gy	6–20 T.

Auch die Applikationsart der SRT unterschied sich zwischen den Kohorten. Die Verabreichung der SRT in einer Sitzung als sogenannte Radiochirurgie erfolgte bei 20,7% der Patientinnen der WBRT-Kohorte und bei 33,3% der Patientinnen der OP- und/oder SRT-Kohorte. Fraktioniert appliziert wurde die SRT hingegen bei 75,9% der Patientinnen der WBRT-Kohorte und bei 63,0% der ohne WBRT behandelten Patientinnen (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Aufgliederung der mit einer SRT behandelten Patientinnen, die ihre SRT als Radiochirurgie in einer Sitzung oder stereotaktisch fraktioniert in mehreren Sitzungen erhalten haben

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
SRT als Radiochirurgie in einer Sitzung	9 n=27 ¹	33,3	6 n=29 ²	20,7
SRT in mehreren Fraktionen	17 n=27 ¹	63,0	22 n=29 ²	75,9

¹ Bei einer Patientin der OP- und/oder SRT-Kohorte war die Applikationsart der SRT nicht dokumentiert.

² Bei einer Patientin der WBRT-Kohorte war die Applikationsart der SRT nicht dokumentiert.

Eine detaillierte Aufführung sämtlicher Patientencharakteristika befindet sich im Anhang.

Bei der Untersuchung der Patientencharakteristika fiel zudem auf, dass sich das Spektrum der angewandten Therapieverfahren im zeitlichen Verlauf von 2001 bis 2016 gewandelt hat. Die statistische Auswertung ergab, dass die eine Hälfte aller in die Auswertung einbezogener Patientinnen die Erstdiagnose der Hirnmetastasierung des Mammakarzinoms vor dem 20.03.2011 erhielt, während die Hirnmetastasierung bei der anderen Hälfte der Patientinnen nach diesem Datum diagnostiziert wurde.

Patientinnen, die vor dem 20.03.2011 erkrankten, wurden zu 45,9% mit einer OP und WBRT behandelt. Auch eine alleinige OP war mit 16,4% eine häufig angewandte Maßnahme. Insgesamt wurden 75,7% aller Patientinnen in Kombination mit einer OP, SRT oder OP und SRT ganzhirnbestrahlt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Anzahl und Häufigkeit der angewandten Therapieverfahren vor dem 20.03.2011; zusätzliche Darstellung der addierten Ergebnisse aller mit einer WBRT kombinierten Therapieverfahren

Angewandte Therapieverfahren (vor dem 20.03.2011)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nur SRT	3	4,9
Nur OP	10	16,4
OP+SRT	2	3,3
OP+WBRT	28	45,9
SRT+WBRT	9	14,8
OP+SRT+WBRT	9	14,8
Gesamt	61	100,0
Davon WBRT mit OP, SRT oder OP+SRT	46	75,7

Nach dem 20.03.2011 war mit einer Prävalenz von 39,3% noch immer die Kombination aus OP und WBRT das am häufigsten gebrauchte Therapieverfahren. Auch die Anwendung einer alleinigen SRT wurde mit 21,3% häufig vorgenommen. Insgesamt wurde 57,3% aller Patientinnen eine WBRT in Kombination mit einer OP, SRT oder OP und SRT zugeführt (Tabelle 13).

Tabelle 13: Anzahl und Häufigkeit der angewandten Therapieverfahren nach dem 20.03.2011; zusätzliche Darstellung der addierten Ergebnisse aller mit einer WBRT kombinierten Therapieverfahren

Angewandte Therapieverfahren (nach dem 20.03.2011)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Nur SRT	13	21,3
Nur OP	4	6,6
OP+SRT	9	14,8
OP+WBRT	24	39,3
SRT+WBRT	6	9,8
OP+SRT+WBRT	5	8,2
Gesamt	61	100,0
Davon WBRT mit OP, SRT oder OP+SRT	35	57,3

Folgende Veränderungen des angewandten Therapiekonzepts im zeitlichen Verlauf sind erwähnenswert: Während in der hier untersuchten Patientenkohorte die kombinierte Therapie mit einer WBRT vor dem 20.03.2011 bei 75,7% der Patientinnen angewandt wurde, fand diese nach dem 20.03.2011 nur noch bei 57,3% der Patientinnen Verwendung. Stattdessen nahm der Gebrauch einer alleinigen SRT von 4,9% auf 21,3% zu. Auch die Kombination einer OP und SRT etablierte sich zunehmend, was an dem Anstieg der Prävalenz von 3,3% auf 14,8% erkennbar ist. Eine alleinige OP wurde hingegen nur noch bei 6,6% anstatt 16,4% der Patientinnen nach dem 20.03.2011 angewandt (Tabelle 12+13).

4.2 Gesamtüberleben

In Bezug auf das Gesamtüberleben ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die nur eine OP und/oder eine SRT erhielten und solchen, denen zusätzlich eine WBRT appliziert wurde, darstellen ($p=0,169$; siehe Abbildung 1).

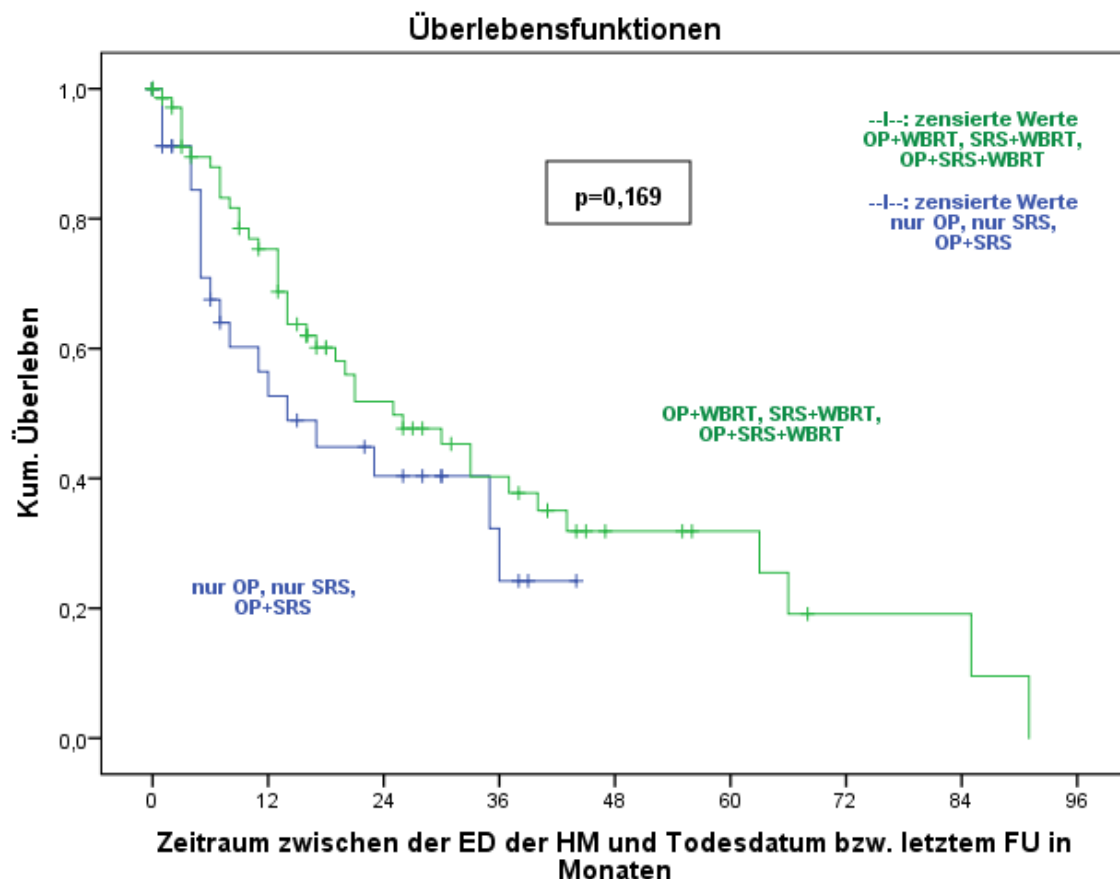


Abbildung 1: Darstellung des kumulativen (kum.) Gesamtüberlebens in Monaten für die Behandlung mit vs. ohne zusätzliche WBRT anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve; Abbildung des p-Wertes

Während das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen, die nur eine OP und/oder SRT erhielten, 14,0 Monate (0–44,0 Monate) betrug, lag das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen der WBRT-Kohorte bei 25,0 Monaten (0–91,0 Monate). Das mittlere Gesamtüberleben betrug für die erstgenannte Therapiekohorte 21,3 Monate im Vergleich zu 37,2 Monaten in zweitgenannter Kohorte (siehe Tabelle 14). Insgesamt konnten die Daten von 112 Patientinnen in die Auswertung des Gesamtüberlebens einbezogen werden.

Tabelle 14: Median, Mittelwert und Spannweite des Gesamtüberlebens in Monaten (M.) für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen

Gesamtüberleben	OP und/oder SRT (n=37)	OP und/oder SRT+WBRT (n=75)
Median	14,0 M.	25,0 M.
Mittelwert	21,3 M.	37,2 M.
Spannweite	0–44,0 M.	0–91,0 M.

Nachfolgend werden die differierenden Patientencharakteristika der beiden im Vergleich stehenden Kohorten dargestellt:

Zum einen unterschieden sich die Kohorten bzgl. der Anzahl an eingeschlossenen Patientinnen. Während die Kohorte ohne zusätzliche WBRT 37 Patientinnen umfasste, wies die Kohorte mit zusätzlicher WBRT 75 Patientinnen auf. Somit beinhaltete eine Therapiekohorte ca. doppelt so viele Patientinnen wie die andere.

Auch die Häufigkeit des Vorliegens eines HER2-positiven Mammakarzinoms differierte zwischen den Kohorten. Während 41,4% der mit einer OP und/oder SRT behandelten Patientinnen einen positiven HER2-Status des Mammakarzinoms aufwiesen, traf dies auf 67,2% der zusätzlich ganzhirnbestrahlten Patientinnen zu (siehe Tabelle 15).

Zudem unterschieden sich die Kohorten in der Anzahl der vorliegenden Hirnmetastasen. Während bei 63,9% der Patientinnen, die keine WBRT erhielten, bei Erstdiagnose eine singuläre bzw. solitäre Hirnmetastase nachgewiesen wurde, war selbiges bei 47,1% der mit WBRT behandelten Patientinnen der Fall. Diese wiesen hingegen bereits zu 31,4% eine multiple Hirnmetastasierung mit ≥ 3 Herden auf. In der Kohorte ohne WBRT konnte eine multiple Hirnmetastasierung nur bei 8,3% der Patientinnen diagnostiziert werden (siehe Tabelle 15).

Weitere diskrete Abweichungen konnten in Bezug auf den medianen maximalen Hirnmetastasen-Durchmesser festgestellt werden, welcher in der Kohorte ohne WBRT 2,5 cm und in der Kohorte mit WBRT 2,9 cm betrug. Bezüglich des Vorliegens extrakranieller Metastasen betrug der Anteil 56,8% der Patientinnen in erstgenannter und 63,5% in zweitgenannter Kohorte (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Angabe des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms; Darstellung der Anzahl an Hirnmetastasen und der Häufigkeit des Vorliegens extrakranieller Metastasen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung sowie des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose; Angabe der Ergebnisse für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen, deren Gesamtüberleben bestimmt werden konnte

Gesamtüberleben		OP und/oder SRT (n=37)		OP und/oder SRT+WBRT (n=75)	
		n	%	n	%
HER2-Status des Mammakarzinoms	positiv	12	41,4	41	67,2
	negativ	17	58,6	20	32,8
Anzahl der HM bei ED:		n=36	100,0	n=70	100,0
1		23	63,9	33	47,1
2		10	27,8	15	21,4
≥ 3		3	8,3	22	31,4
Vorliegen extrakranieller Metastasen		21 n=37	56,8	47 n=74	63,5
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)		2,5 cm; 0,3–5,0 cm n=23		2,9 cm; 0,6–6,0 cm n=48	

Bezüglich der übrigen, bereits für die Gesamtkohorte vorgestellten Patientencharakteristika zeigten sich keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

4.3 Progressionsfreies Überleben

Auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die nur eine OP und/oder SRT erhielten, im Vergleich zu solchen, denen zusätzlich eine WBRT appliziert wurde, darstellen ($p=0,391$; siehe Abbildung 2).

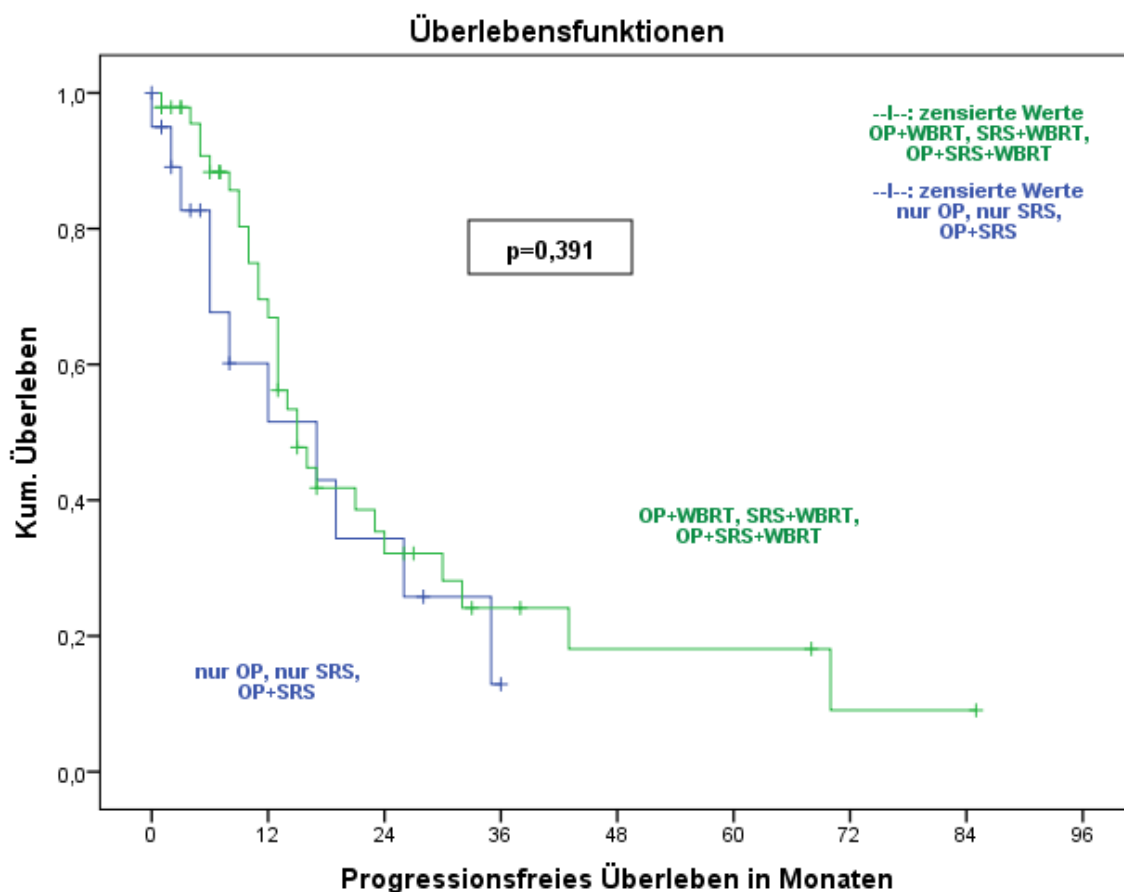


Abbildung 2: Darstellung des kumulativen progressionsfreien Überlebens in Monaten für die Behandlung mit vs. ohne zusätzliche WBRT anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve; Abbildung des p-Wertes

Das progressionsfreie Überleben lag in der Patientenkohorte ohne WBRT bei 17,0 Monaten (0–36,0 Monate) im Vergleich zu 15,0 Monaten (1,0–85,0 Monate) in der WBRT-Kohorte. Die Mittelwerte betragen 17,3 und 27,5 Monate (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Median, Mittelwert und Spannweite des progressionsfreien Überlebens in Monaten für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen

Progressionsfreies Überleben	OP und/oder SRT (n=20)	OP und/oder SRT+WBRT (n=47)
Median	17,0 M.	15,0 M.
Mittelwert	17,3 M.	27,5 M.
Spannweite	0–36,0 M.	1,0–85,0 M.

Insgesamt trat bei 55,0% der Patientinnen, die eine SRT und/oder OP erhielten, ein Progress der Hirnmetastasen auf (n=11). In der WBRT-Kohorte erlitten 60,4% der Patientinnen einen Progress (n=29). Dieser Unterschied erwies sich nach statistischer Testung mittels Chi-Quadrat-Tests als nicht signifikant (p=0,679; Chi-Quadrat=0,171; siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens eines Hirnmetastasenprogresses

Progress der Hirnmetastasen	OP und/oder SRT (n=20)		OP und/oder SRT+WBRT (n=48) ³	
	n	%	n	%
ja	11	55,0	29	60,4
nein	9	45,0	19	39,6

Eine Nachbehandlung aufgrund eines ersten Progresses oder Rezidivs der Hirnmetastasen erfolgte laut Dokumentation bei 7 Patientinnen der OP und/oder SRT-Kohorte in Form einer Rezidiv-OP, -SRT und/oder -WBRT. In der WBRT-Kohorte wurden 18 Patientinnen aufgrund eines Fortschreitens ihrer Hirnmetastasierung erneut operiert und/oder bestrahlt. Auffallend häufig kam in der WBRT-Kohorte eine SRT als Rezidiv-Therapie zum Einsatz (insgesamt bei 14 von 18 nachbehandelten Patientinnen). Auch eine OP der Hirnmetastasen wurde häufig durchgeführt (8 von 18 Patientinnen). In der OP- und/oder SRT-Kohorte wurde sowohl die SRT (5 von 7 Behandlungen) als auch die WBRT (3 von 7 Behandlungen) häufig als erste Rezidivtherapie eingesetzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Nachbehandlung mit einer Rezidiv-OP, -SRT und/oder -WBRT nach Progress der Hirnmetastasen

1. Rezidivtherapie der Hirnmetastasen	OP und/oder SRT (n=7)		OP und/oder SRT+WBRT (n=20)	
	n	%	n	%
Rezidiv-OP	0	0	4	20,0
Rezidiv-SRT	2	28,6	10	50,0
Rezidiv-OP+SRT	2	28,6	4	20,0
Rezidiv-WBRT	2	28,6	0	0
Rezidiv-SRT+WBRT	1	14,3	0	0
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress	0	0	2	10,0

³ Es fällt auf, dass bei 48 Patientinnen der WBRT-Kohorte Informationen bezüglich des Auftretens eines Progresses vorlagen (siehe Tabelle 17), während nur 47 der Patientinnen in die Auswertung des progressionsfreien Überlebens einbezogen wurden (siehe Tabelle 16). Grund hierfür ist, dass bei einer der Patientinnen weder ein Follow-up-Datum noch ein Todestag bestimmt werden konnte und somit ein Ausschluss aus der Kaplan-Meier-Analyse erfolgte.

Nachfolgend werden die differierenden Patientencharakteristika der im Vergleich stehenden Kohorten dargestellt:

Bei beiden Therapiekohorten konnte zu einer unterschiedlichen Anzahl an Patientinnen das progressionsfreie Überleben ermittelt werden. Während die erforderlichen Informationen zu 20 Patientinnen der OP- und/oder SRT-Kohorte vorlagen, war selbiges bei 47 Patientinnen der WBRT-Kohorte der Fall.

Patientinnen der Kohorte ohne WBRT wiesen zu 65,0% eine singuläre bzw. solitäre Hirnmetastase bei Erstdiagnose auf. Bei Patientinnen der WBRT-Kohorte traf dies nur auf 35,6% zu. Stattdessen wurde bei 42,2% der Patientinnen schon bei Erstdiagnose eine multiple Hirnmetastasierung mit ≥ 3 Herden nachgewiesen. Bei ohne WBRT behandelten Patientinnen lag in 15,0% der Fälle eine multiple Hirnmetastasierung bei Erstdiagnose vor (siehe Tabelle 19).

Des Weiteren wiesen die Patientinnen der WBRT-Kohorte häufiger extrakranielle Metastasen (73,9% vs. 60,0%, siehe Tabelle 19) und im Median etwas größere Hirnmetastasen bei Erstdiagnose auf (2,8 cm vs. 2,2 cm, siehe Tabelle 19). Mit 78,4% gegenüber 35,3% lag in der WBRT-Kohorte außerdem deutlich häufiger ein HER2-positives Mammakarzinom vor (siehe Tabelle 19). Die übrigen Patientencharakteristika erwiesen sich als homogen.

Tabelle 19: Angabe des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms; Darstellung der Anzahl an Hirnmetastasen und der Häufigkeit des Vorliegens extrakranieller Metastasen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung sowie des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose; Angabe der Ergebnisse für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen, deren progressionsfreies Überleben bestimmt werden konnte

Progressionsfreies Überleben		OP und/oder SRT (n=20)		OP und/oder SRT+WBRT (n=47)	
		n	%	n	%
HER2-Status (n=90)	positiv	6	35,3	29	78,4
	negativ	11	64,7	8	21,6
Anzahl der HM bei ED:		n=20	100,0	n=45	100,0
1		13	65,0	16	35,6
2		4	20,0	10	22,2
≥ 3		3	15,0	19	42,2
Vorliegen extrakranieller Metastasen		12 n=20	60,0	34 n=46	73,9
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)		2,2 cm; 0,3–4,9 cm n=12		2,8 cm; 0,6–6,0 cm n=26	

4.4 Auswertung des ECOG-Status

Zur Bestimmung des Einflusses einer zusätzlich verabreichten WBRT auf den Allgemeinzustand in Form des ECOG-Status erfolgte der Vergleich von Patientinnen, die nur eine OP *oder* nur eine SRT erhielten, mit solchen, die zusätzlich einer WBRT unterzogen wurden.

Bezüglich des mittleren ECOG-Status bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen vor Therapiebeginn zeigten sich in den Kohorten sehr homogene Ergebnisse.

Während die Patientenkohorte, die nur mit einer OP behandelt wurde, einen mittleren ECOG-Status von 1,4 Punkten aufwies (ECOG 1–2, n=13), lag der mittlere ECOG-Status in der WBRT-Kohorte bei 1,1 Punkten (ECOG 0–2; n=37). Ähnliche Werte zeigten sich für die Patientinnen, denen nur eine SRT verabreicht wurde. Hier betrug der mittlere ECOG-Status 0,9 Punkte (ECOG 0–2; n=13), während die Patientinnen der WBRT-Kohorte einen mittleren ECOG-Status von 1,0 Punkten (ECOG 0–3; n=10) aufwiesen (siehe Tabelle 20).

Der mediane ECOG-Status betrug bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen in allen Therapiekohorten einen Punkt.

Tabelle 20: Mittlerer und medianer ECOG-Status sowie dessen Spannweite bei Erstdiagnose der Hirnmetastasierung (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen verfügbar waren)

ECOG-Status bei ED der HM (vor Therapiebeginn)	Nur OP	OP+WBRT	Nur SRT	SRT+WBRT
Mittlerer ECOG-Status	1,4	1,1	0,9	1,0
Medianer ECOG-Status	1,0	1,0	1,0	1,0
Spannweite	ECOG 1–2	ECOG 0–2	ECOG 0–2	ECOG 0–3
Verfügbare Informationen	n=13	n=37	n=13	n=10

Untersucht wurde zudem die Veränderung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der spezifischen Therapie. Hierfür wurde die nach Durchführung der Therapie erhobene Punktzahl von der vor der Therapie bestehenden subtrahiert. Aus den resultierenden Ergebnissen erfolgte dann die Bestimmung der Mittelwerte. Diese wichen zwischen den verschiedenen Patientenkohorten nur geringfügig voneinander ab. In der Kohorte, in der die Patientinnen ausschließlich einer OP unterzogen wurden, betrug die mittlere Veränderung des ECOG-Status -0,5 (-2–1; n=13). Es kam folglich zu einer leichten Verschlechterung des Allgemeinzustands

nach Durchführung der OP. Die Patientinnen, die zusätzlich eine WBRT erhielten, wiesen eine mittlere Veränderung des ECOG-Status von -0,4 (-3–1; n=24) auf. Ein vergleichbares Ergebnis ergab sich für Patientinnen, die mit einer SRT therapiert wurden. Diese zeigten im Mittel eine Veränderung des ECOG-Status um -0,6 (-4–0; n=12), während das Ergebnis der WBRT-Kohorte -0,4 (-1–0; n=10) betrug (siehe Tabelle 21).

Somit konnte in allen Therapiekohorten eine leichte Verschlechterung des ECOG-Status nach der Therapie im Vergleich zu vorher beobachtet werden.

Tabelle 21: Mittlere Veränderung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der Therapie sowie dessen Spannweite (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen vorlagen)

Veränderung des ECOG-Status	Nur OP	OP+WBRT	Nur SRT	SRT+WBRT
Mittlere Veränderung	-0,5	-0,4	-0,6	-0,4
Spannweite	-2–1	-3–1	-4–0	-1–0
Verfügbare Informationen	n=13	n=24	n=12	n=10

Für die statistische Auswertung wurde außerdem eine Untergruppierung in die Kategorien „Verschlechterung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der Therapie um -1 bis -4“ und „Gleichbleiben bzw. Verbesserung des ECOG-Status um 1“ vorgenommen:

Patientinnen, denen eine operative Therapie der Hirnmetastasen zugeführt wurde, wiesen zu 38,5% eine Verschlechterung des ECOG-Status um -1 bis -4 auf (n=5). Bei den übrigen 61,5% der operierten Patientinnen (n=8) konnte ein Gleichbleiben bzw. eine Verbesserung des ECOG-Status um 1 verzeichnet werden. Ähnlich fielen die Ergebnisse für die Patientinnen der WBRT-Kohorte aus. Hier zeigten 37,5% (n=9) der Patientinnen eine Verschlechterung des ECOG-Status nach der Therapie, während bei 62,5% (n=15) der ECOG-Status konstant blieb bzw. sich verbesserte. Bei Patientinnen der SRT-Kohorte war zu 33,3% eine Verschlechterung (n=4) und zu 66,7% (n=8) eine Verbesserung bzw. ein Gleichbleiben des ECOG-Status zu beobachten. Nach zusätzlicher WBRT wiesen 40,0% (n=4) eine Verschlechterung des ECOG-Status auf, während dieser bei 60,0% (n=6) der Patientinnen gleich blieb oder sich verbesserte (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens einer Verschlechterung des ECOG-Status um -1 bis -4 sowie eines Gleichbleibens bzw. einer Verbesserung des ECOG-Status um 1 nach im Vergleich zu vor der jeweiligen Therapie (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen vorlagen)

Gruppierte Veränderung des ECOG-Status	Nur OP (n=13)	OP+WBRT (n=24)	Nur SRT (n=12)	SRT+WBRT (n=10)
Verschlechterung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der Therapie (um -1 bis -4)	38,5% n=5	37,5% n=9	33,3% n=4	40,0% n=4
Gleichbleiben oder Verbesserung des ECOG-Status (um 1) nach im Vergleich zu vor der Therapie	61,5% n=8	62,5% n=15	66,7% n=8	60,0% n=6

Die aufgeführten Ergebnisse wiesen statistisch keinen signifikanten Unterschied auf. Eine Signifikanztestung mittels exaktem Fisher-Test ergab bezüglich der Veränderung des ECOG-Status sowohl für die Testung der OP-Kohorte im Vergleich zur OP- und WBRT-Kohorte als auch für die Testung der SRT-Kohorte im Vergleich zur SRT- und WBRT-Kohorte einen p-Wert von 1,0.

Die Patientencharakteristika der Patientinnen, für die der ECOG-Status bestimmt werden konnte, erwiesen sich insgesamt als relativ einheitlich (vollständige Darstellung siehe Anhang).

Auffällig ist, dass Patientinnen, bei denen eine OP der Hirnmetastasen nach Erstdiagnose durchgeführt wurde, häufig sehr große Hirnmetastasen mit einem medianen maximalen Durchmesser von 4,0 cm aufwiesen. Hingegen zeigte sich bei Patientinnen der WBRT-Kohorte mit 2,7 cm ein deutlich kleinerer Wert. Auch die Patientinnen der SRT-Kohorte sowie der SRT- und WBRT-Kohorte wiesen mit 1,0 cm und 1,7 cm einen Unterschied in der Größe des medianen maximalen Durchmessers der bei Erstdiagnose bestehenden Hirnmetastasen auf (siehe Tabelle 23).

Zudem fällt auf, dass in der WBRT-Kohorte mit 26,1% gegenüber 15,4% häufiger ≥ 3 Hirnmetastasen bei Erstdiagnose als in der OP-Kohorte vorlagen. Noch weitaus häufiger, mit 85,7%, wurden multiple Hirnmetastasen in der SRT- und WBRT-Kohorte festgestellt. Patientinnen, die ausschließlich mit einer SRT behandelt wurden, wiesen diese zu 27,3% bei Erstdiagnose auf (siehe Tabelle 23).

Selbiges gilt für das Vorliegen eines HER2-positiven Mammakarzinoms. Dieses lag mit 61,1% gegenüber 20,0% häufiger bei den zusätzlich mit WBRT behandelten als bei den ausschließlich mit OP therapierten Patientinnen vor. Mit 62,5% gegenüber 45,5% differieren die Ergebnisse ebenso zwischen der SRT- und WBRT-Kohorte und der SRT-Kohorte (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Darstellung der Anzahl und des maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sowie des HER2-Rezeptorstatus des Mammakarzinoms für Patientinnen, deren ECOG-Status bestimmt werden konnte (Angabe der Anzahl der Patientinnen, zu denen diese Informationen vorlagen)

ECOG-Status		Nur OP (n=13)		OP+WBRT (n=24)		Nur SRT (n=12)		SRT+WBRT (n=10)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl der HM bei ED:		n=13	100,0	n=23	100,0	n=11	100,0	n=7	100,0
1		8	61,5	10	43,5	5	45,5	1	14,3
2		3	23,1	7	30,4	3	27,3	0	0,0
≥ 3		2	15,4	6	26,1	3	27,3	6	85,7
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)		4,0 cm 2,0–5,0 n=5		2,7 cm 0,6–5,0 n=17		1,0 cm 0,3–2,0 n=7		1,7 cm 0,6–6,0 n=5	
HER2-Status des Mammakarzinoms	positiv	1	20,0	11	61,1	5	45,5	5	62,5
	negativ	4	80,0	7	38,9	6	54,5	3	37,5

4.5 Veränderungen des Beschwerdebildes nach im Vergleich zu vor der Therapie

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu den Veränderungen des Beschwerdebildes nach im Vergleich zu vor der Therapie vorgestellt. Hierfür werden die Symptome der Patientinnen, die nur mit einer OP behandelt wurden, denen der OP- und WBRT-Kohorte gegenübergestellt. Zudem werden die in der SRT-Kohorte angegebenen Symptome mit jenen in der SRT- und WBRT-Kohorte verglichen.

4.5.1 Veränderung des Beschwerdebildes in den Therapiekohorten OP vs. OP und WBRT

Bei dem Vergleich der Symptomkomplexe von Patientinnen der OP-Kohorte mit jenen der OP- und WBRT-Kohorte fielen die im Folgenden beschriebenen Auffälligkeiten auf:

Nachstehende von den Patientinnen geäußerte Beschwerden haben sich sowohl **unter der Therapie mit einer alleinigen OP als auch unter der Therapie mit einer OP und WBRT verbessert**: Cephalgie, Schwindel, Sehstörungen, Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit sowie Gedächtnisstörungen (siehe Abbildung 3).

Im Zeitraum von 3 Monaten vor Therapiebeginn beklagten 42,9% der Patientinnen (n=6) der OP-Kohorte und 32,1% der Patientinnen (n=9) der WBRT-Kohorte Cephalgien. Im Zeitraum von 3 Monaten nach erfolgter Therapie wurde dieses Symptom nur noch von 28,6% (n=4) bzw. 21,4% (n=6) der Patientinnen angegeben.

Auch die Prävalenz des Symptoms Schwindel war nach der Behandlung in beiden Therapiekohorten rückläufig. Sowohl Patientinnen der OP- als auch der OP- und WBRT-Kohorte äußerten innerhalb von 3 Monaten vor Therapiebeginn zu 42,9% das Symptom Schwindel (n=6; n=12). Nach der Behandlung reduzierte sich die Prävalenz vergleichbar auf 14,3% bzw. 10,7% (n=2; n=3).

Ähnliche Ergebnisse ergab die Untersuchung der Symptome Sehstörungen, Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit sowie Gedächtnisstörungen. Die Reduktion der Symptomprävalenz war hierbei in der OP-Kohorte etwas ausgeprägter.

Die Häufigkeit des Auftretens von Sehstörungen sank in der OP-Kohorte nach der Therapie im Vergleich zu vorher von 42,9% (n=8) auf 14,3% (n=2). In der WBRT-Kohorte wurde hingegen eine Reduktion von 28,6% (n=6) auf 10,7% beobachtet (n=3).

Ähnliches gilt für das Symptom Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit. Bei Patientinnen der OP-Kohorte sank die Prävalenz nach Behandlung von 28,6% (n=4) auf 0,0% (n=0), während in der WBRT-Kohorte eine Verringerung von 28,6% (n=8) auf 17,9% (n=5) festgestellt wurde.

Gedächtnisstörungen, welche mit 28,6% (n=4) häufig bei Patientinnen vor Durchführung einer OP auftraten, waren nach der Therapie noch bei 7,1% (n=1) der Patientinnen zu finden. Das mit 7,1% (n=2) nur selten in der WBRT-Kohorte aufgetretene Symptom konnte nach Therapie noch bei 3,6% (n=1) der Patientinnen nachgewiesen werden (siehe Abbildung 3).

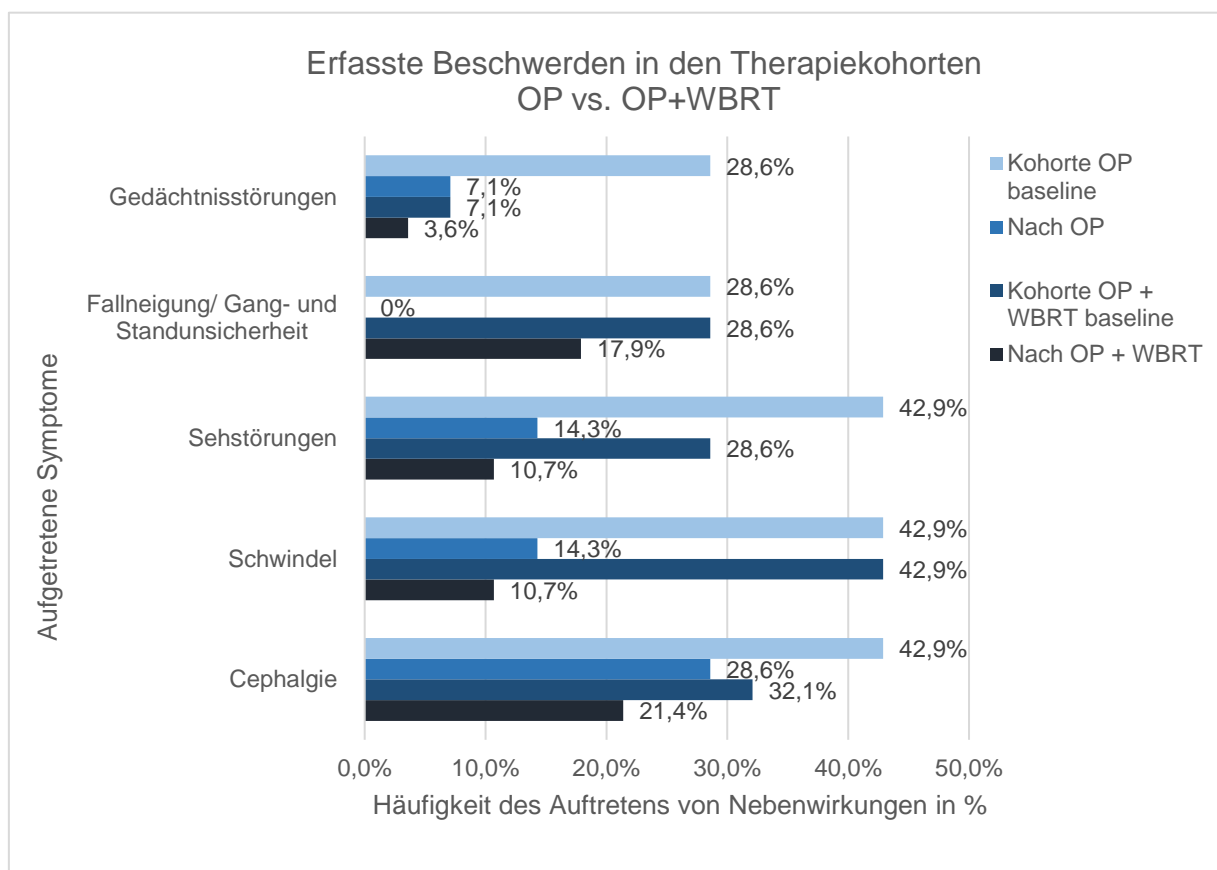


Abbildung 3: Darstellung der Symptome, deren Prävalenz sich in den Therapiekohorten OP bzw. OP und WBRT nach der Therapie im Vergleich zu vorher (baseline) reduziert hat [in %]

Zu einer Verstärkung der Symptomatik kam es sowohl unter einer OP als auch unter einer OP und WBRT in Bezug auf den Symptomkomplex Erschöpfung und Abgeschlagenheit.

Während vor der OP keine der Patientinnen über Erschöpfung oder Abgeschlagenheit klagte, war dies bei 14,3% (n=2) der Patientinnen nach der Behandlung der Fall. In der WBRT-Kohorte konnte ein stärkerer Prävalenzanstieg, von 7,1% (n=2) auf 46,4% (n=13) beobachtet werden (siehe Abbildung 4).

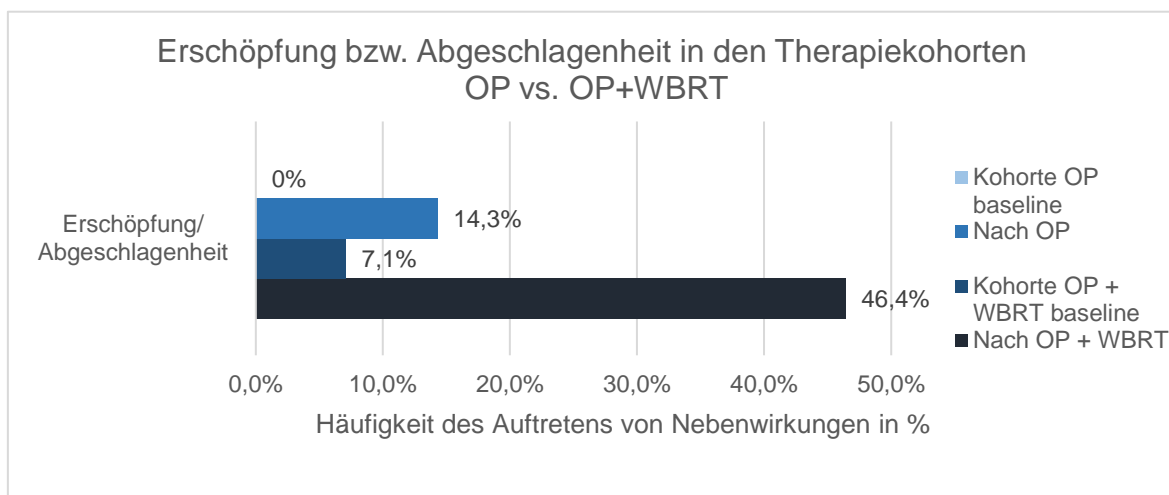


Abbildung 4: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Erschöpfung und Abgeschlagenheit vor (baseline) und nach der Behandlung mit OP bzw. OP und WBRT [in %]

Zu einer Verbesserung der Symptome unter einer alleinigen OP bei Gleichbleiben oder Verschlechterung unter einer OP und WBRT kam es in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen bzw. das Vorliegen eines symptomfreien Zustands.

Die Prävalenz von Übelkeit und Erbrechen betrug vor alleiniger OP 28,6% (n=4) und sank im Zeitraum von drei Monaten nach der Behandlung auf 21,4% (n=3). In der WBRT-Kohorte wurde hingegen ein Anstieg der Häufigkeit von 25,0% vor der Therapie (n=7) auf 32,1% (n=9) nach der Therapie beobachtet (siehe Abbildung 5). Zudem fällt auf, dass in der OP-Kohorte vor Beginn der Therapie keine der Patientinnen eine Symptommfreiheit aufwies, während ein solcher Zustand innerhalb von 3 Monaten nach erfolgter Therapie von 28,6% (n=4) der Patientinnen angegeben wurde. In der WBRT-Kohorte trat vor und nach der Therapie bei 3,6% der Patientinnen eine Symptommfreiheit auf (n=1) (siehe Abbildung 5).

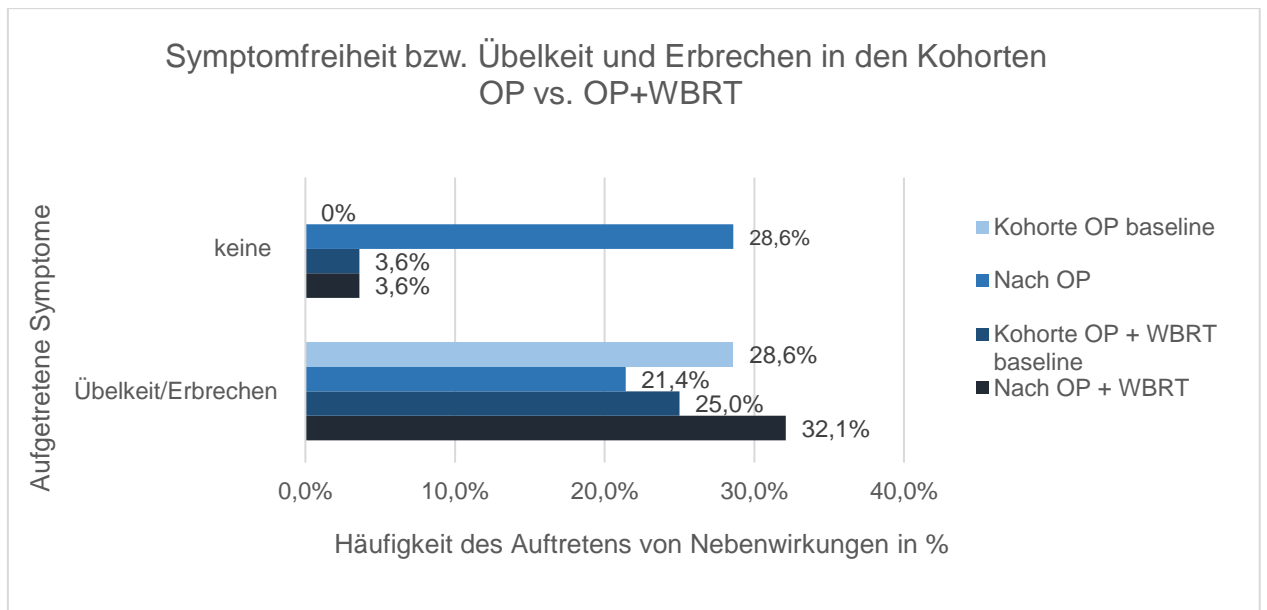


Abbildung 5: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens einer Symptomfreiheit und von Übelkeit bzw. Erbrechen vor (baseline) und nach der Behandlung mit OP bzw. OP und WBRT [in %]

Nach kombinierter Behandlung aus OP und WBRT kam es im Vergleich zur Behandlung mit einer alleinigen OP in Bezug auf einige Symptome auch zu einer Verbesserung des Beschwerdebildes. Sprachstörungen, deren Prävalenz nach der OP im Vergleich zu vorher von 7,1% (n=1) auf 21,4% (n=3) anstieg, wurden in der WBRT-Kohorte nach der Behandlung nur noch von 7,1% (n=2) anstatt 25,0% (n=7) der Patientinnen angegeben. Auch das Auftreten einer Hemiparese, welche sowohl vor als auch nach Durchführung einer OP bei 21,4% (n=3) der Patientinnen dokumentiert war, konnte in der WBRT-Kohorte nach Behandlung nur noch bei 10,7% (n=3) anstatt 21,4% (n=6) der Patientinnen beobachtet werden (siehe Abbildung 6).

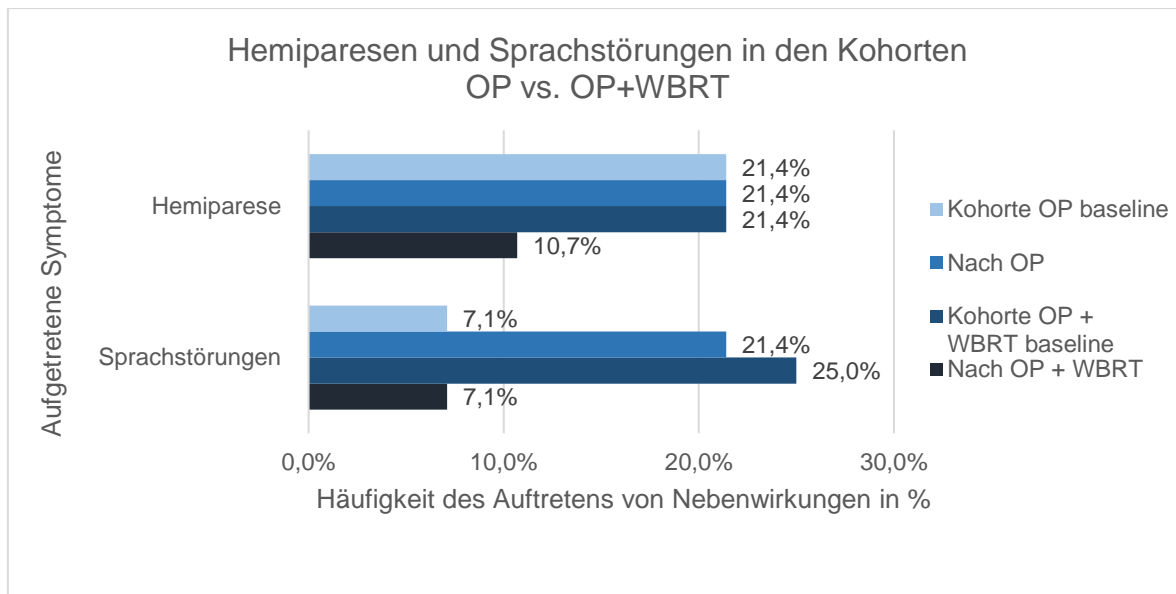


Abbildung 6: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens einer Hemiparese und von Sprachstörungen vor (baseline) und nach der Behandlung mit OP bzw. OP und WBRT [in %]

Bei den im Vergleich stehenden Kohorten sollte berücksichtigt werden, dass die OP-Kohorte 14 Patientinnen zählte, während die WBRT-Kohorte mit 28 Patientinnen doppelt so groß war.

Zudem unterschieden sich die Patientencharakteristika zwischen den Therapiekohorten in Bezug auf die Anzahl der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose. Während in der OP-Kohorte 64,3% der Patientinnen bei Erstdiagnose nur eine Hirnmetastase aufwiesen, war dies bei 37,0% der Patientinnen aus der WBRT-Kohorte der Fall. Bei diesen lagen hingegen zu 33,3% bereits ≥ 3 Hirnmetastasen vor. Selbiges traf auf 14,3% der Patientinnen aus der OP-Kohorte zu (siehe Tabelle 24).

Des Weiteren zeigte sich ein häufigeres Vorliegen eines HER2-positiven Mammakarzinoms in der WBRT-Kohorte (54,5% vs. 20,0%; siehe Tabelle 24).

Außerdem lagen in beiden Kohorten auffallend große Hirnmetastasen bei Erstdiagnose vor. Der mediane maximale Durchmesser bei Erstdiagnose betrug bei Patientinnen der OP-Kohorte 4,0 cm im Vergleich zu 3,4 cm bei Patientinnen der WBRT-Kohorte (siehe Tabelle 24). Entsprechend häufig kam es zur Anwendung von Steroiden, welche laut Dokumentation 100,0% der Operierten und 92,9% der zusätzlich Ganzhirnbestrahlten erhielten (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Darstellung der Häufigkeit des Vorliegens von 1, 2 oder ≥ 3 Hirnmetastasen bei Erstdiagnose sowie des HER2-Status des Mammakarzinoms; Angabe des medianen maximalen Durchmessers bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen sowie der Häufigkeit der Verabreichung von Steroiden für Patientinnen, deren Beschwerdebild erfasst werden konnte (Angabe der Anzahl der Patientinnen, für die diese Informationen vorlagen)

Beschwerdebild		Nur OP (n=14)		OP+WBRT (n=28)	
		n	%	n	%
Anzahl der HM bei ED:		n=14	100,0	n=27	100,0
1		9	64,3	10	37,0
2		3	21,4	8	29,6
≥ 3		2	14,3	9	33,3
HER2-Status des Mammakarzinoms (n=27)	positiv	1	20,0	12	54,5
	negativ	4	80,0	10	45,5
Verabreichung von Steroiden		13 n=13	100,0	26 n=28	92,9
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)		4,0 cm; 2,0–5,0 n=5		3,4 cm; 0,6–5,0 n=21	

Es lässt sich zusammenfassen, dass es in der WBRT-Kohorte nach der Therapie zu einem Prävalenzanstieg von Erschöpfungszuständen und Übelkeit bzw. Erbrechen kam.

Sowohl nach der Behandlung mit einer OP als auch nach OP und WBRT reduzierte sich die Prävalenz von Cephalgie und Schwindel. Infolge beider Behandlungsstrategien nahm zudem die Prävalenz von Sehstörungen, Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit sowie Gedächtnisstörungen ab. Hierbei war der Effekt in der OP-Kohorte etwas ausgeprägter. Gleiches gilt für einen symptomfreien Zustand, welcher nach alleiniger OP häufiger beobachtet wurde. Andererseits trat nach zusätzlicher WBRT eine stärkere Reduktion der Prävalenz von Hemiparesen und Sprachstörungen ein.

Da in der WBRT-Kohorte im Vergleich zur OP-Kohorte insgesamt etwas häufiger ein Prävalenzanstieg bzw. eine weniger effektive Abschwächung bestehender Symptome beobachtet wurde, deutet dies auf eine Tendenz zur schlechteren Symptomkontrolle bzw. Provokation neuer Nebenwirkungen durch die Therapie mit zusätzlicher WBRT hin.

4.5.2 Veränderung des Beschwerdebildes in den Therapiekohorten SRT vs. SRT und WBRT

Die Analyse der Symptome, welche vor und nach Behandlung mit einer alleinigen SRT bzw. SRT und WBRT aufgetreten sind, hat Folgendes ergeben:

Sowohl unter der Therapie mit einer SRT als auch mit einer SRT und WBRT reduzierte sich die Prävalenz des Symptoms Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit.

Während vor dem Einsatz einer SRT 15,4% der Patientinnen (n=2) dieses Symptom beklagten, war dies nach der Therapie nur noch bei 7,7% (n=1) der Fall. Selbiges gilt für die WBRT-Kohorte, in der vor der Behandlung 50,0% (n=7) und nach der Behandlung 21,4% (n=3) der Patientinnen Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit angaben (siehe Abbildung 7).

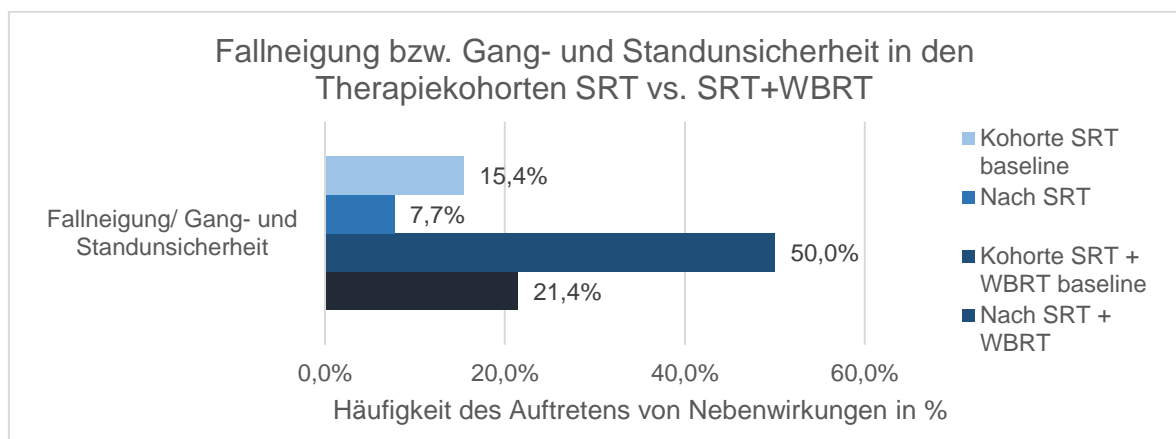


Abbildung 7: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit vor (baseline) und nach der Behandlung mit SRT bzw. SRT und WBRT [in %]

Zu einem Prävalenzanstieg kam es hingegen sowohl in der SRT-Kohorte als auch der WBRT-Kohorte in Bezug auf die Symptome Erschöpfung und Abgeschlagenheit sowie Sensibilitätsstörungen.

Vor Therapiebeginn bestand bei 15,4% (n=2) der Patientinnen der SRT-Kohorte ein Erschöpfungszustand. Nach Anwendung der SRT war ein selbiger bei 30,8% (n=4) der Patientinnen vorzufinden. In der WBRT-Kohorte klagte hingegen vor Therapieeinsatz keine der Patientinnen über Erschöpfung und Abgeschlagenheit. Nach durchgeführter Therapie wurde dieses Symptom von 21,4% (n=3) der Patientinnen berichtet. Sensibilitätsstörungen lagen bei 15,4% (n=2) der Patientinnen vor Einsatz einer SRT vor. Nach Applikation dieser gaben hingegen

23,1% (n=3) der Patientinnen dieses Symptom an. Nach zusätzlicher WBRT betrug die Prävalenz der Sensibilitätsstörungen 7,1% (n=1), im Vergleich zu 0,0% (n=0) vor Therapiebeginn (siehe Abbildung 8).

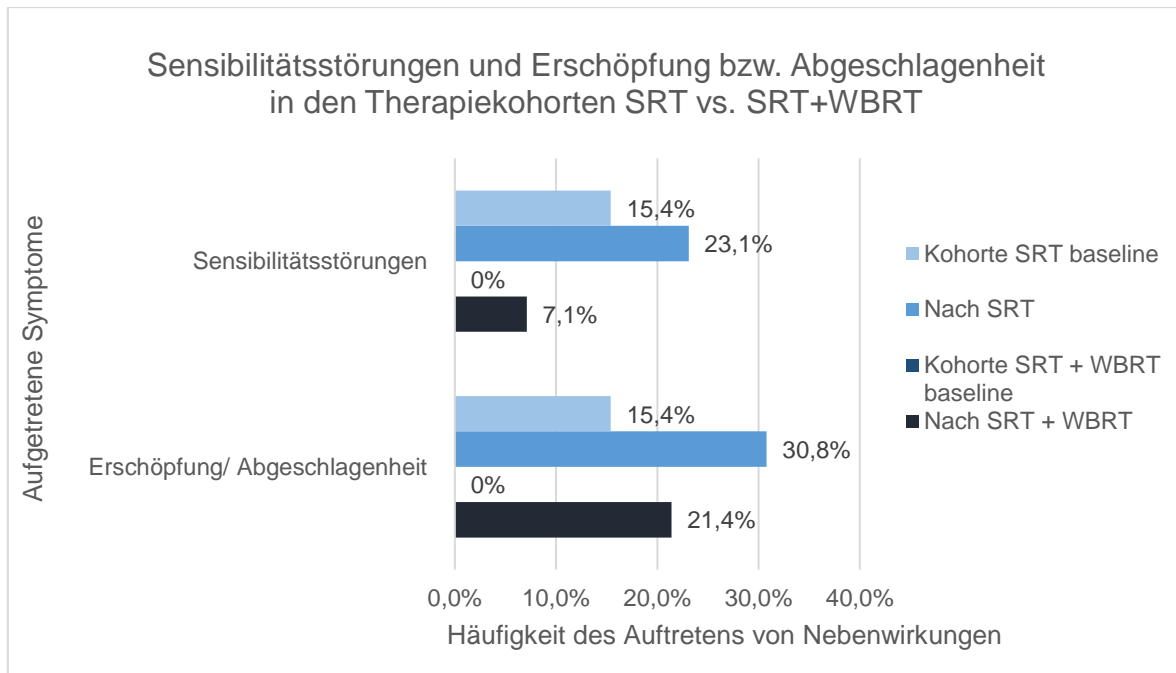


Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Sensibilitätsstörungen und Erschöpfung bzw. Abgeschlagenheit vor (baseline) und nach der Behandlung mit SRT bzw. SRT und WBRT [in %]

Zu einer Verschlechterung der Symptome in der SRT- und WBRT-Kohorte bzw. einer Verbesserung der Symptome in der SRT-Kohorte kam es in Bezug auf Cephalgie, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, Sehstörungen und Alopezie.

So sank die Prävalenz von Cephalgien nach SRT von 38,5% (n=5) auf 30,8% (n=4), während diese nach zusätzlicher WBRT von 35,7% (n=5) auf 42,9% (n=6) anstieg. Gleiches gilt für Sehstörungen. 53,8% der Patientinnen (n=7) klagte vor Einsatz der SRT über Sehstörungen. Nach Anwendung der Therapie war dieses Symptom nur noch bei 30,8% der Patientinnen (n=4) vorzufinden. Nach zusätzlicher WBRT traten hingegen bei 14,3% der Patientinnen (n=2) zuvor nicht bestehende Sehstörungen auf. Auch in Bezug auf Übelkeit und Erbrechen konnte nach SRT eine Verringerung der Prävalenz von 23,1% (n=3) auf 15,4% (n=2) beobachtet werden, während die Prävalenz in der WBRT-Kohorte (n=2) unverändert bei 14,3% stagnierte. Schwindel, welcher sowohl vor als auch nach dem Einsatz einer SRT bei 15,4% (n=2) der Patientinnen beobachtet wurde, trat vor Applikation einer SRT und WBRT bei 14,3% (n=2) und nach Applikation bei 21,4% (n=3) der Patientinnen auf.

Eine Alopezie wurde ausschließlich nach der Behandlung mit SRT und WBRT bei 21,4% (n=3) der Patientinnen erstmals festgestellt (Abbildung 9).

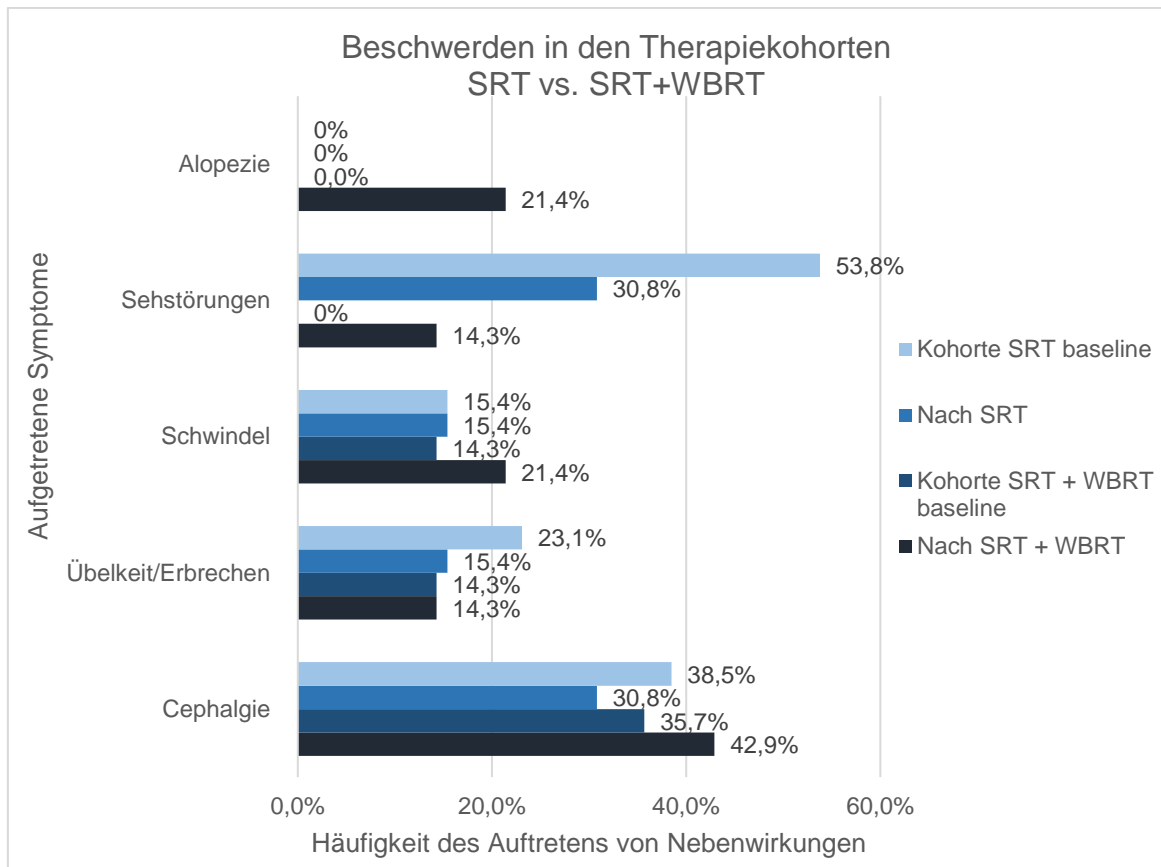


Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens der Beschwerden Alopezie, Sehstörungen, Schwindel, Übelkeit bzw. Erbrechen und Cephalgie in den Therapiekohorten SRT bzw. SRT und WBRT [in %]; Abbildung des Baseline-Wertes als Ausgangswert

Nach kombinierter Behandlung aus SRT und WBRT wurde im Vergleich zur alleinigen SRT aber auch die Verbesserung einiger Symptome beobachtet.

So sank die Prävalenz von Krampfanfällen, welche nach alleiniger SRT von 7,7% (n=1) auf 15,4% (n=2) anstieg, nach zusätzlicher WBRT von 14,3% (n=2) auf 0,0%. Selbiges gilt für Sprachstörungen, welche nach alleiniger SRT von 15,4% (n=2) anstatt von 7,7% der Patientinnen (n=1) angegeben wurden. Nach zusätzlicher WBRT berichteten stattdessen nur noch 7,1% (n=2) statt 14,3% der Patientinnen (n=2) von Sehstörungen. Auch die Prävalenz von Gedächtnisstörungen, die sowohl vor als auch nach Durchführung der SRT 15,4% (n=2) betrug, sank nach der Behandlung mit einer zusätzlichen WBRT von 21,4% (n=3) auf 0,0% (siehe Abbildung 10).

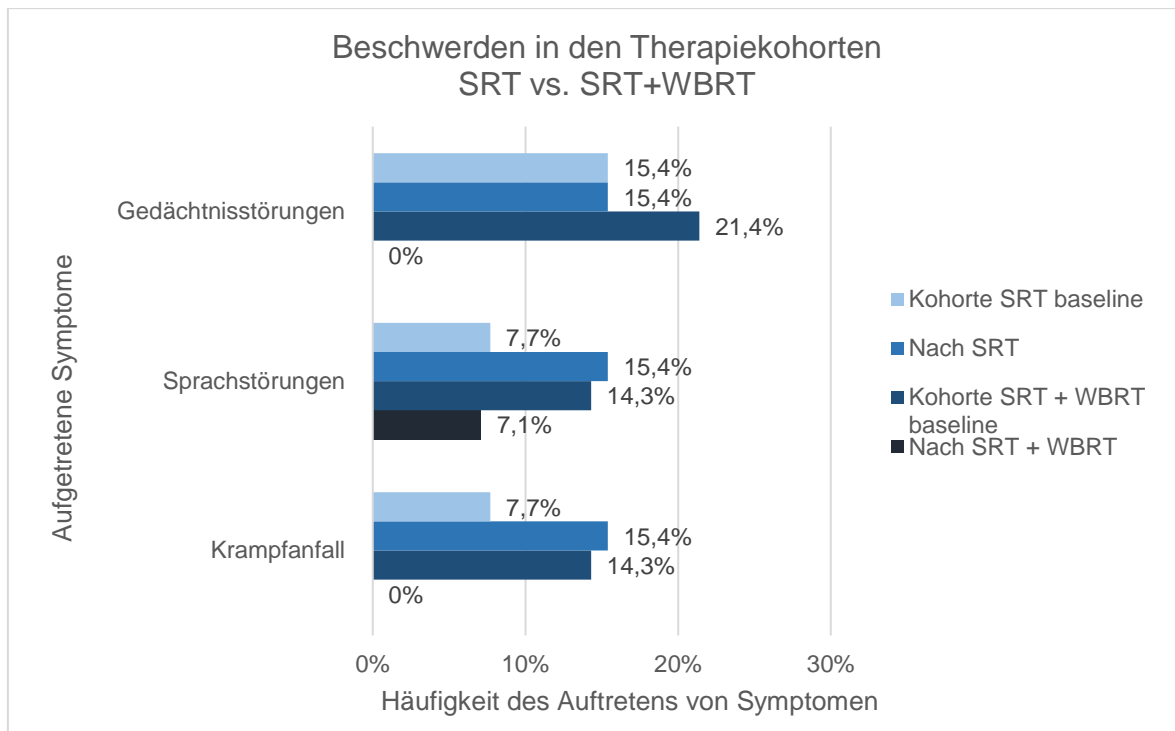


Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeit des Auftretens von Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen und eines Krampfanfalls vor (baseline) und nach der Behandlung mit einer SRT bzw. SRT und WBRT [in %]

Beachtung finden sollte, dass die im Vergleich stehenden Patientenkohorten beide sehr kleine Fallzahlen aufwiesen. Während in der SRT-Kohorte die Daten von 13 Patientinnen erhoben werden konnten, beinhaltete die WBRT-Kohorte 14 Patientinnen. Aufgrund dieser geringen Fallzahlen war die Durchführung eines Signifikanztests nicht möglich.

Zudem sollte berücksichtigt werden, dass in der WBRT-Patientenkohorte bei 72,7% der Patientinnen ≥ 3 Hirnmetastasen bei Erstdiagnose vorlagen. Selbiges traf nur auf 27,3% der Patientinnen der SRT-Kohorte zu (siehe Tabelle 25).

Auffällig ist ebenfalls, dass der Median des maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen 2,8 cm in der WBRT-Kohorte betrug, während er in der SRT-Kohorte 1,2 cm maß (siehe Tabelle 25).

Die Verabreichung von Steroiden fand in beiden Kohorten etwa gleich häufig statt. Alle Patientinnen der SRT-Kohorte und 92,2% der WBRT-Patientinnen erhielten diese (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Darstellung der Anzahl an Hirnmetastasen bei Erstdiagnose, der Häufigkeit der Verabreichung von Steroiden sowie des medianen maximalen Durchmessers der Hirnmetastasen bei Erstdiagnose für Patientinnen, deren Beschwerdebild erhoben werden konnte (Angabe Anzahl eingetretener Fälle von den insgesamt bekannten Fällen)

Beschwerdebild	Nur SRT (n=12)		SRT+WBRT (n=14)	
	n	%	n	%
Anzahl der HM bei ED:	n=11	100,0	n=11	100,0
1	4	36,4	2	18,2
2	4	36,4	1	9,1
≥ 3	3	27,3	8	72,7
Verabreichung von Steroiden	12 n=12	100,0	13 n=14	92,9
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	1,2 cm 0,3 – 3,0 n=7		2,8 cm 0,6 – 6,0 n=6	

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass es in der WBRT-Kohorte zwar zu einer geringfügig größeren Reduktion der Prävalenz von Krampfanfällen, Sprachstörungen und Gedächtnisstörungen kam, hierfür jedoch die Rate an Symptomen wie Cephalgien, Sehstörungen, Schwindel und Alopezie nach der Therapie anstieg. Im Anschluss an beide Therapieverfahren wurde eine Reduktion der Prävalenz von Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheit beobachtet, während die Prävalenz von Erschöpfung und Abgeschlagenheit sowie Sensibilitätsstörungen zunahm.

Diese Untersuchung deutet darauf hin, dass ein sehr sorgfältiges Abwägen in Bezug auf den Einsatz einer zusätzlich zur SRT verabreichten WBRT notwendig ist. Nach zusätzlicher Behandlung mit einer WBRT traten in unserer Analyse neue, zuvor nicht bestehende Nebenwirkungen auf. Auch die Prävalenz bereits bestehender Symptome war in der WBRT-Kohorte nach der Therapie zum Teil höher als vor der Therapie.

5 Diskussion

5–20% der Patientinnen mit Mammakarzinom entwickeln im Rahmen der Erkrankung Hirnmetastasen (Barnholtz-Sloan et al., 2004, Yau et al., 2006, Pelletier et al., 2008). Zur Behandlung von Hirnmetastasen einer spezifischen Tumorentität wie dem Mammakarzinom liegt bisher wenig evidenzbasiertes Wissen vor. Auch die Rolle einer zusätzlich zu anderen lokalen Therapiemodalitäten verabreichten WBRT ist unklar. Ziel dieser Arbeit war es, den Nutzen einer zusätzlich zur OP bzw. SRT applizierten WBRT zu eruieren. Hierzu erfolgte die Analyse der Auswirkungen einer zusätzlich verabreichten WBRT auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben sowie den Allgemeinzustand und das Beschwerdebild von Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms.

5.1 Gesamtüberleben

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte die hier durchgeführte Untersuchung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen, die nur mit einer OP und/oder SRT behandelt und solchen, die zusätzlich einer WBRT unterzogen wurden, auf (14,0 Monate vs. 25,0 Monate; $p=0,169$).

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Stokes et al. bei dem Vergleich von 30 Patientinnen einer SRT-Kohorte mit 35 Patientinnen einer SRT- und WBRT-Kohorte. Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiekohorten ($p=0,13$). Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnissen erwies sich das Gesamtüberleben in der SRT-Kohorte mit im Median 40,8 Monaten (12,3–154,4 Monaten) gegenüber 29,7 Monaten in der WBRT-Kohorte (11,0–115,5 Monaten) als etwas länger (Stokes et al., 2015). Die Verabreichung der SRT erfolgte sowohl in einer als auch in mehreren Sitzungen.

Auch Rades et al. (Rades et al., 2014), die den Benefit einer kombinierten Behandlung aus Radiochirurgie und WBRT bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms untersuchten, kamen zu diesem Ergebnis. Der Vergleich von 30 Patientinnen, die mit einer Radiochirurgie behandelt wurden, mit 28 Patientinnen, denen zusätzlich eine WBRT verabreicht wurde, ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des 1-Jahres-Gesamtüberlebens (Radiochirurgie: 63% vs. Radiochirurgie+WBRT: 71%; $p=0,48$). Wie die

Bezeichnung Radiochirurgie verrät, erfolgte die Applikation der Strahlendosis in nur einer Sitzung.

Ferner konnten ebenso Kocher et al., die die zusätzliche Applikation einer WBRT nach OP und Radiochirurgie untersuchten, keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens feststellen (Kocher et al., 2011). Die Patienten wiesen Hirnmetastasen verschiedener Tumorentitäten auf. Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms machten nur 12% der Gesamtkohorte aus. 179 Patienten, die eine Radiochirurgie (100 Patienten) oder OP (79 Patienten) erhielten, wurden mit 180 Patienten verglichen, denen zusätzlich eine WBRT verabreicht wurde (99+81 Patienten). Mit WBRT lag das Gesamtüberleben im Median bei 10,9 Monaten (95%-Confidence Interval (95%-CI): 9,5–14,2 Monate) im Vergleich zu 10,7 Monaten (95%-CI: 9,0–14,4 Monate; $p=0,89$) ohne WBRT.

Zu einem differierenden Ergebnis kamen Sahgal et al. in ihrer Metaanalyse zur Anwendung einer SRT mit und ohne WBRT bei Patienten mit 1–4 Hirnmetastasen (Sahgal et al., 2015). In die Metaanalyse wurden die Untersuchungsergebnisse dreier Studien (Aoyama et al., 2006, Chang et al., 2009, Kocher et al., 2011) einbezogen. 364 Patienten, von denen 51% mit einer alleinigen SRT und 49% mit einer SRT und WBRT behandelt wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Diese ergab ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben für Patienten ≤ 50 Jahre, die ausschließlich mit einer SRT behandelt wurden (SRT: 13,6 Monate vs. SRT+WBRT: 8,2 Monate; $p=0,04$). Bei Patienten > 50 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Kohorten. Die SRT erfolgte in allen drei Studien als Radiochirurgie in einer Sitzung. Allerdings wurden Patienten mit Hirnmetastasen verschiedener Primärtumore untersucht, wobei insgesamt nur 11,8% aller einbezogenen Patienten ein Mammakarzinom aufwiesen.

Da das Alter der Patientinnen kein Endpunkt in der hier durchgeführten Untersuchung war, ist diesbezüglich keine Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zuvor aufgeführter Studien fällt auf, dass sich im Gegensatz zu diesen in der hier durchgeführten Untersuchung für die WBRT-Kohorte eine Tendenz zu einer, wenn auch nicht signifikanten, Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigte (medianes Gesamtüberleben 25,0 vs. 14,0 Monate).

Und dies, obwohl die Patientinnen der WBRT-Kohorte aufgrund des häufigeren Vorliegens von ≥ 3 Hirnmetastasen, von extrakraniellen Metastasen sowie eines größeren medianen maximalen Durchmessers bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen deutlich mehr negative Prognosefaktoren aufwiesen (siehe Tabelle 15).

Ein möglicher Grund hierfür könnte das vermehrte Vorliegen eines HER2-positiven Mammakarzinoms in der WBRT-Kohorte sein. Dieses wird, wie im Kapitel 1.3 beschrieben, als positiver prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben gewertet (siehe Tabelle 15). Zudem sollte berücksichtigt werden, dass in keiner der genannten Studien dieselben Therapiekohorten wie in der hier vorliegenden analysiert wurden. Des Weiteren zählte die WBRT-Kohorte doppelt so viele Patientinnen wie die im Vergleich stehende Kohorte, sodass auch dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnte.

Es gilt, die gewonnenen Ergebnisse in prospektiven Untersuchungen mit größeren und homogeneren Patientenkohorten zu verifizieren.

5.2 Progressionsfreies Überleben

Auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens zeigte die hier durchgeführte Analyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den mit und ohne WBRT behandelten Patientenkohorten auf (15,0 Monate vs. 17,0 Monate; $p=0,391$).

Abweichende Ergebnisse erlangten Rades et al. Diese fanden bei der Untersuchung von Mammakarzinom-Patientinnen einen signifikanten Vorteil bezüglich des Zeitintervalls bis zum Auftreten eines Hirnmetastasenprogresses in der Radiochirurgie- und WBRT-Kohorte. Während 12 Monate nach der Behandlung bei 68% der Patientinnen aus der Radiochirurgie-Kohorte keine neuen Hirnmetastasen auftraten, war dies bei 89% der zusätzlich Ganzhirnbestrahlten der Fall ($p=0,040$) (Rades et al., 2014).

Sahgal et al. erzielten in ihrer Metaanalyse ein ähnliches Ergebnis. Für Patientinnen der SRT- und WBRT-Kohorte ergab sich eine langfristige lokale Kontrolle von Hirnarealen, in denen zuvor bereits Hirnmetastasen aufgetreten sind. Die progressionsfreie Zeit betrug im Median 7,4 Monate in der SRT- und WBRT-Kohorte (3,8–16,0 Monate) gegenüber 6,6 Monaten in der SRT-Kohorte (3,4–14,0 Monate).

Auch das Auftreten von Hirnmetastasen in einem zuvor gesunden Hirnareal (distante Kontrolle) wurde mit im Median 6,5 Monaten (3,6–16,0 Monate) im Vergleich zu 4,7 Monaten (2,8–11,0 Monate) später in der WBRT-Kohorte beschrieben (Sahgal et al., 2015). Beachtung finden sollten der mit 11,8% geringe Anteil an Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms sowie die Durchführung der SRT in nur einer Sitzung. Eine Angabe der p-Werte lag zu diesen Daten nicht vor. Die Ergebnisse der Metaanalyse resultierten aus den Untersuchungen dreier unterschiedlicher Studien (Aoyama et al., 2006, Chang et al., 2009, Kocher et al., 2011). Jede Studie kam für sich zu einem signifikanten Ergebnis.

In der Analyse von Kocher et al., in der die Applikation einer WBRT nach OP oder Radiochirurgie untersucht wurde, erwies sich das progressionsfreie Überleben in der WBRT-Kohorte mit 4,6 Monaten (95%-CI: 3,9–6,1 Monate) gegenüber 3,4 Monaten bei ausschließlich mit OP oder Radiochirurgie behandelten Patienten (95%-CI: 3,1–3,9 Monate; $p=0,020$) als signifikant überlegen (Kocher et al., 2011).

Chang et al. kamen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass 73% der Patienten der SRT- und WBRT-Kohorte innerhalb eines Jahres kein Rezidiv ihrer Hirnmetastasen aufwiesen, während selbiges nur bei 27% der Patienten aus der SRT-Kohorte beobachtet werden konnte ($p=0,003$) (Chang et al., 2009).

In der Analyse von Aoyama et al. betrug die 1-Jahres-Rückfallrate 46,8% in der SRT- und WBRT-Kohorte und 76,4% in der SRT-Kohorte ($p=0,001$) (Aoyama et al., 2006).

Alle aufgeführten Publikationen zur Anwendung einer WBRT kamen zu dem Ergebnis eines signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens bzw. einer verbesserten lokalen Kontrolle der Hirnmetastasen in den Kohorten mit zusätzlicher WBRT.

Folgende Faktoren sind mögliche Ursache für das abweichende Ergebnis in unserer Patientenkohorte:

Zum einen wiesen die Patientinnen der WBRT-Kohorte, wie bereits mehrfach beschrieben, viele negative Prognosefaktoren auf. Das häufigere Vorliegen einer multiplen Hirnmetastasierung, extrakranieller Metastasen sowie großer Hirnmetastasen bei Erstdiagnose könnten das progressionsfreie Überleben negativ

beeinflusst haben. Zum anderen lassen sich die Ergebnisse der verschiedenen Studien nur bedingt aufeinander beziehen, da unterschiedliche Therapiekohorten verglichen wurden und der Anteil an Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms oft gering war.

Da relativ kleine und inhomogene Patientenkohorten zur Untersuchung der Fragestellung analysiert wurden, ist eine Prüfung der Ergebnisse in weiteren Untersuchungen mit umfangreicheren Patientenzahlen sinnvoll.

5.3 ECOG-Status

Bezüglich des Allgemeinzustands in Form des ECOG-Status ergab die Analyse, dass sich der ECOG-Status nicht signifikant zwischen Patientinnen der Therapiekohorten OP vs. OP und WBRT sowie SRT vs. SRT und WBRT unterschied.

Bei der Berechnung der mittleren Veränderung des ECOG-Status nach im Vergleich zu vor der Therapie wurde eine allgemeine Verschlechterung des Allgemeinzustands in allen Therapiekohorten beschrieben (siehe Tabelle 21). Die gruppierte Auswertung ergab hingegen in sämtlichen Kohorten bei $\geq 60,0\%$ der Patientinnen ein Gleichbleiben bzw. eine Verbesserung des ECOG-Status nach der Therapie (siehe Tabelle 22). Diese beschriebene Abweichung der Ergebnisse ist auf die unterschiedliche Auswertung der Daten zurückzuführen. Bei der Ermittlung der mittleren Veränderung des ECOG-Status wurden alle Ergebnisse beachtet. Eine Verschlechterung des ECOG-Status um -4 fiel somit sehr ins Gewicht. Bei der gruppierten Auswertung wurde hingegen die Verschlechterung als solche registriert und der Stärke der Verschlechterung keine Beachtung geschenkt. Somit resultierten unterschiedliche Ergebnisse.

Folglich ist nach Durchführung aller Therapieformen im Mittel eine Verschlechterung des ECOG-Status aufgetreten. Diese Verschlechterung beschränkte sich auf 33,3% – 40,0% der Patientinnen (siehe Tabelle 21), welche unterschiedlich stark betroffen waren. Die Mehrheit der Patientinnen (60,0% – 66,7%, siehe Tabelle 22) wies hingegen ein Gleichbleiben oder sogar eine leichte Verbesserung des Allgemeinzustands nach der Therapie im Vergleich zu vorher auf.

Auch sollte beachtet werden, dass bei allen in die Auswertung des ECOG-Status einbezogenen Patientinnen ein guter mittlerer ECOG-Status bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen vorlag (siehe Tabelle 20). Es kann somit die These aufgestellt werden, dass nur Patientinnen mit einem guten Allgemeinzustand zu Beginn der Therapie überhaupt eine intensive Therapie wie eine OP, SRT oder diese in Kombination mit einer WBRT angeboten wurde. Der gute Allgemeinzustand der Patientinnen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen sollte auch beim Vergleich der Ergebnisse des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens mit anderen Studienergebnissen berücksichtigt werden.

Es liegen keine Studienergebnisse anderer Autoren bezüglich der Auswirkungen einer zusätzlichen WBRT auf den Allgemeinzustand in Form des ECOG-Status vor.

Es konnten lediglich Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität recherchiert werden. Diese untersuchten Soffiatti et al. bei 359 mit OP oder Radiochirurgie behandelten Patienten, die entweder zusätzlich ganzhirnbestrahlt oder der Observations-Kohorte zugeteilt wurden. Soffiatti et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Applikation einer zusätzlichen WBRT die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ beeinflusst (Soffiatti et al., 2013). 9 Monate nach der Behandlung zeigte sich eine signifikant bessere globale Lebensqualität in der Kohorte der einzig radiochirurgisch behandelten oder operierten Patienten gegenüber jenen der WBRT-Kohorte ($p < 0.01$).

Die Ergebnisse unserer Analyse stimmen nicht mit den Auswertungen von Soffiatti et al. überein. Mögliche Gründe hierfür sind zum einen, dass der ECOG-Status nur bis zu drei Monate nach der Behandlung erfasst wurde. Eine spätere Verschlechterung des ECOG-Status wäre somit nicht aufgefallen. Zum anderen ist die Lebensqualität nicht dem Allgemeinzustand gleichzusetzen, auch wenn beide einen starken Einfluss aufeinander haben. Eine Untersuchung der Veränderung des ECOG-Status im längerfristigen Verlauf, wie beispielsweise einige Monate oder ein Jahr nach dem Eingriff, wäre sinnvoll.

5.4 Veränderungen des Beschwerdebildes

In Bezug auf die Veränderung des Beschwerdebildes der Patientinnen ergab die Datenauswertung, dass es nach der Behandlung mit einer zusätzlichen WBRT

sowohl in der OP- und WBRT-Kohorte als auch der SRT- und WBRT-Kohorte zur Reduktion der Prävalenz einiger Symptome nach der Therapie kam.

Gleichzeitig wurde jedoch auch das Neuauftreten bzw. der Prävalenzanstieg zuvor seltener bestehender Nebenwirkungen beobachtet.

Stokes et al. beobachteten, dass bei Patientinnen mit kombinierter Therapie aus SRT und WBRT im Vergleich zu nur mit SRT Behandelten nach einem Jahr signifikant häufiger Grad 2- und 3-Veränderungen der weißen Substanz auftraten (71,5% vs. 6,7%; $p < 0,0001$) (Stokes et al., 2015). Inwiefern die dokumentierten Veränderungen mit neurokognitiver Toxizität korrelierten, konnte in selbiger Untersuchung nicht bewertet werden. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren bei begrenzter Anzahl an Hirnmetastasen als initiale Behandlung die alleinige SRT anstatt der Kombination mit einer WBRT.

Da in der hier durchgeführten Untersuchung die Symptome der Patientinnen nur bis zu einem Zeitraum von 3 Monaten nach Anwendung der Therapie erfasst wurden, wäre es von Interesse, selbige zu einem späteren Zeitpunkt, wie z. B. ein Jahr nach der Untersuchung, zu erfassen.

Eine der Komplikationen beim Vorliegen von Hirnmetastasen ist die Entstehung eines Hirnödems (Shimony et al., 2017). Unter der Behandlung mit einer SRT oder WBRT kann es zunächst zu einer Verschlimmerung des Hirnödems kommen (McTyre et al., 2013, Hanna et al., 2016). 2–3 Monate nach der Therapie und unter Einsatz von Steroiden ist dieses dann meist rückläufig (Shimony et al., 2017). Die mit zusätzlicher WBRT behandelten Patientinnen wiesen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Hirnödems auf, da die WBRT ein zusätzliches Risiko für dieses mit sich bringt. Gegebenenfalls hat dies zu dem häufigeren Auftreten von beispielsweise Cephalgien in der WBRT-Kohorte beigetragen.

Die Verabreichung von Steroiden wirkt der Entwicklung eines Hirnödems entgegen (Soffietti et al., 2002). Steroide wurden in den verglichenen Kohorten etwa gleich häufig angewendet (siehe Tabelle 24+25).

Auch die vermehrt vorliegenden negativen Prognosefaktoren bei Patientinnen der WBRT-Kohorten (siehe Tabelle 24+25) könnten für das gesteigerte Auftreten der

erfassten Symptome nach Verabreichung der Therapie verantwortlich gewesen sein.

5.5 Häufigkeit der Anwendung einer WBRT im zeitlichen Verlauf

Beachtung sollte des Weiteren die in Tabelle 12 und 13 dargestellte Häufigkeit der Anwendung einer mit anderen Therapieverfahren kombinierten WBRT vor und nach dem 20.03.2011 finden. Während bei den vor dem 20.03.2011 therapierten Patientinnen zu 75,7% eine WBRT in Kombination mit einer OP und/oder SRT zur Anwendung kam, war dies bei den später therapierten Patientinnen nur noch bei 57,3% der Fall. Diese Daten deuten darauf hin, dass das Therapieverfahren WBRT bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms schon in der Vergangenheit zunehmend durch andere Therapieverfahren abgelöst wurde. Folgendes könnten Gründe für die seltenere Anwendung der zusätzlichen WBRT sein:

Die OP- und SRT-Techniken haben sich im Laufe der letzten 15 Jahre deutlich gebessert. Neue chirurgische Techniken und Instrumente sowie optimierte Bildgebungs- und Bestrahlungsverfahren haben möglicherweise zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse geführt, sodass eine WBRT seltener zusätzlich notwendig wurde.

Darüber hinaus wird zur Behandlung von Hirnmetastasen anderer Primärtumore zusehends seltener die Empfehlung zur Anwendung einer WBRT ausgesprochen (Chang et al., 2009, Tsao et al., 2012, Soffietti et al., 2013), was vermutlich zu einem verringerten Einsatz dieser beiträgt.

5.6 Stärken und Schwächen der Untersuchung

Um die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse mit den zum Teil bereits vorgestellten Ergebnissen aus anderen Publikationen vergleichen zu können, ist eine Analyse der Stärken und Schwächen der durchgeführten Untersuchung erforderlich.

5.6.1 Stärken dieser Untersuchung

Es wurden ausschließlich Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms auf die Auswirkungen der zusätzlichen Applikation einer WBRT untersucht. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde damit eine homogene

Patientenkohorte analysiert. Die hier vorliegende Studie erlaubt somit spezifische Aussagen in Bezug auf das Mammakarzinom.

Die in die Untersuchung einbezogene Patientenzahl war mit 122 Patientinnen verhältnismäßig groß. In den bereits vorgestellten Untersuchungen von Stokes et al. und Rades et al., welche die Auswirkungen einer zusätzlichen WBRT ebenfalls ausschließlich bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms analysierten, beinhalteten die Gesamtkohorten hingegen nur 65 und 58 Patientinnen.

Es wurden ausschließlich Patientinnen, deren Hirnmetastasierung im Zeitraum von 2001 bis 2016 neu diagnostiziert wurde, in die Untersuchung eingeschlossen. Patientinnen mit länger zurückliegenden Erstdiagnosen und somit auch der Anwendung älterer Behandlungskonzepte wurden nicht erfasst. Patientinnen, die andere malignen Erkrankungen aufwiesen, wurden ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Patientencharakteristika in den gegenübergestellten Kohorten erwiesen sich als relativ homogen. Bis auf wenige Abweichungen, wie beispielsweise bei der Anzahl an Hirnmetastasen bei Erstdiagnose und beim Vorliegen eines HER2-positiven Mammakarzinoms, unterschieden sich die verglichenen Kohorten nur geringfügig voneinander. Diese Homogenität erlaubt den Vergleich beider Kohorten.

5.6.2 Schwächen dieser Untersuchung

Die Patientenfallzahlen insbesondere in den Therapiekohorten zur Untersuchung von ECOG-Status und Beschwerdebild der Patientinnen waren relativ niedrig. So beinhaltete die kleinste zur Auswertung des ECOG-Status herangezogene Patientenkohorte, welche durch die Behandlung mit einer SRT und WBRT charakterisiert war, nur 10 Patientinnen. Die kleinen Fallzahlen sind der Grund dafür, dass eine Signifikanztestung in Bezug auf die Veränderungen des klinischen Beschwerdebildes nicht durchführbar war. Dies schmälert die Aussagekraft der Ergebnisse.

Selbiges gilt für den Vergleich unterschiedlich großer Therapiekohorten. Beispielsweise umfasste bei der Auswertung des Gesamtüberlebens eine Kohorte doppelt so viele Patientinnen wie die im Vergleich stehende Kohorte.

Zu bedenken ist weiterhin, dass unterschiedliche Patientenkohorten bei der Analyse des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens und bei der Auswertung des ECOG-Status sowie der Veränderungen des Beschwerdebildes verglichen wurden. Die Folge ist eine gewisse Entkoppelung der Ergebnisse, da die Daten durch die unterschiedlichen Kohorteneinteilungen nicht mehr uneingeschränkt aufeinander bezogen werden können.

Dennoch erschien die durchgeführte Einteilung sinnvoll, da sie eine Steigerung der Aussagekraft der Ergebnisse für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben ermöglichte. Zudem blieb der Vergleich zwischen Patientinnen ohne versus mit additiver WBRT bestehen.

Die Applikation der WBRT, wie in Tabelle 10 dargestellt, ist nicht bei allen Patientinnen im gleichen Modus erfolgt. Beispielsweise wurden einige wenige Patientinnen mit einer Gesamtdosis von nur 15,0 Gy behandelt, während anderen Patientinnen 44,0 Gy verabreicht wurde. Da dennoch alle ganzhirnbestrahlten Patientinnen in der Analyse berücksichtigt wurden, könnte dies die Ergebnisse der WBRT-Kohorte bezüglich der Endpunkte beeinflusst haben. Bei einzelnen Patientinnen standen keine Informationen zu Dosis und Dauer der WBRT zur Verfügung.

Die Auswirkungen der Anwendung systemischer Therapien wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Da die Verabreichung einer systemischen Therapie sämtliche untersuchte Endpunkte beeinflusst haben könnte, ist diese als ein wichtiger Bias zu beachten. So könnte beispielsweise der Einsatz unterschiedlicher Chemotherapien bei Patientinnen der verglichenen Therapiekohorten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Auch die genauen Methoden bzw. Techniken der OP und SRT wurden nicht in ihren Einzelheiten analysiert. Möglicherweise sind unterschiedliche Operations- und Bestrahlungsverfahren (auch im zeitlichen Verlauf) bei den Patientinnen zum Einsatz gekommen, welche die Untersuchungsergebnisse zum Einfluss einer zusätzlichen WBRT verfälscht haben könnten.

Ebenso lag die Bestimmung des Hormon- und HER2-Rezeptorstatus aus Gewebeproben der Hirnmetastasen für eine Auswertung insgesamt zu selten und ausschließlich bei Patientinnen mit operativer Therapie vor.

Eine Veränderung des Rezeptorstatus der Hirnmetastasen im Vergleich zum Primärtumor ist jedoch möglich und hätte die Anwendung einer passenden systemischen Therapie zur Folge. Somit könnte die Unkenntnis bezüglich der Veränderung des Rezeptorstatus einen nicht bestimmbar Einfluss auf die vorliegenden Untersuchungsergebnisse wie die des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens gehabt haben.

Die Erstdiagnose der Hirnmetastasierung einiger in die Untersuchung einbezogener Patientinnen und deren Therapie erfolgte bereits im Jahr 2001. Insbesondere die Verfahren der OP und SRT sowie die verabreichten systemischen Therapien haben sich in den letzten 15 Jahren verändert. Dies könnte womöglich das Gesamt- und progressionsfreie Überleben sowie den Allgemeinzustand und das Beschwerdebild der in dieser Studie später behandelten Patientinnen positiv beeinflusst haben. Der Vergleich von 2001 und 2016 behandelten Patientinnen könnte somit zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Eine zur Auswertung geeignete Patientenfallzahl war allerdings nur durch einen großen Untersuchungszeitraum zu erreichen.

Auch das Bestehen gewisser Detektionsbias ist nicht auszuschließen. Beispielsweise wurden nur dokumentierte Symptome auch als solche erhoben. Da die Dokumentation jedoch stark vom behandelnden Arzt abhängig war, wurde möglicherweise nicht jede aufgetretene Nebenwirkung als solche erfasst und in die Auswertung einbezogen.

Sowohl der ECOG-Status als auch die aufgetretenen Symptome bzw. Nebenwirkungen wurden im Zeitraum von 3 Monaten vor und nach der Therapie erhoben. Bei manchen Patientinnen lag allerdings ausschließlich eine Dokumentation unmittelbar vor bzw. nach dem Eingriff vor, während bei anderen Patientinnen der ECOG-Status beispielsweise erst 2 Monate nach Durchführung der Therapie erstmals dokumentiert war. Da somit der Zeitpunkt der Erhebung des ECOG-Status und des Beschwerdebildes unterschiedlich ausfallen konnte, trotzdem aber ein Vergleich dieser zwischen allen Patientinnen vorgenommen wurde, ist eine Verzerrung der Ergebnisse denkbar.

Außerdem könnte auch die Erhebung des ECOG-Status zur Erzeugung von Bias geführt haben. Da dieser erst seit 2008 bzw. 2009 von deutschen Ärzten angegeben

wird, fand bei Patientinnen mit Erstdiagnose vor diesem Zeitpunkt unter der Bedingung einer besonders detaillierten Dokumentation des Allgemeinzustandes eine nachträgliche Zuteilung zu einem ECOG-Status statt. Hierbei kann es zu Fehlinterpretationen des dokumentierten Zustands gekommen sein.

Zu bedenken ist ebenfalls, dass der ECOG-Status grobstufig unterteilt ist und auf der Bewertung vorwiegend körperlicher Symptome basiert. Die psychische Verfassung des Patienten, welche insbesondere in einer palliativen Situation wie der vorliegenden bedeutsam ist, wird kaum berücksichtigt.

Die Etablierung einer neuen Einteilung zur Dokumentation des Allgemeinzustands in den klinischen Alltag, welche psychische Faktoren stärker einbezieht und durch eine kleinstufigere Einteilung eine genauere Auskunft über den Zustand des Patienten gibt, ist anzustreben. Beispielsweise findet die Skala FACT-Br (Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain) Anwendung zur Bewertung der Lebensqualität von Patienten mit Hirnmetastasen (Thavarajah et al., 2014). Diese berücksichtigt neben dem physischen Wohlbefinden auch das soziale, familiäre, emotionale und funktionale Wohlbefinden, welche nicht nur auf die Lebensqualität der Patienten, sondern auch auf den Allgemeinzustand einen wesentlichen Einfluss ausüben (Chow et al., 2016).

Trotz der beschriebenen möglichen Bias können die Ergebnisse dieser Arbeit als Entscheidungshilfe für mögliche Untersuchungsschwerpunkte zukünftiger prospektiver Studien mit größeren und homogeneren Patientenkohorten verwendet werden.

6 Schlussfolgerung

Diese Analyse erfolgte mit dem Ziel, den Einfluss einer zusätzlich verabreichten WBRT nach OP bzw. SRT bei Patientinnen mit Hirnmetastasen eines Mammakarzinoms zu untersuchen.

Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens für mit und ohne WBRT behandelte Patientinnen. Auch der Allgemeinzustand in Form des ECOG-Status unterschied sich nicht signifikant zwischen den Kohorten.

Die Veränderungen des Beschwerdebildes stellten sich für die Therapiekohorten unterschiedlich dar.

Sowohl nach alleiniger OP als auch nach OP und WBRT reduzierte sich die Prävalenz von Cephalgien und Schwindel. In der Kohorte mit einer zusätzlichen WBRT stieg die Prävalenz von Erschöpfungszuständen nach der Therapie.

Sowohl nach alleiniger SRT als auch kombinierter SRT und WBRT sank die Prävalenz von Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheiten. In der Kohorte mit einer zusätzlichen WBRT kam es zum Neuauftreten von Alopezie und Sehstörungen. Auch stieg die Prävalenz von Cephalgien nach der Therapie.

Zum aktuellen Zeitpunkt muss die Indikation für die Verabreichung einer zusätzlichen WBRT angesichts der unklaren Nutzen-Risiko-Konstellation kritisch gestellt werden. Weitere prospektive Analysen größerer Patientenkohorten mit Mammakarzinom-Patientinnen sind notwendig.

7 Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Nutzens einer Ganzhirnbestrahlung (WBRT) nach chirurgischer Resektion (OP) bzw. stereotaktischer Radiotherapie (SRT) von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Analysiert wurden das Gesamt- und progressionsfreie Überleben sowie die Veränderungen des Allgemeinzustands und des Beschwerdebildes.

Materialien und Methoden: Es erfolgte die Erhebung der Daten von 122 Patientinnen. Die Überlebenszeiten der mit und ohne WBRT Behandelten wurden anhand einer Kaplan-Meier-Analyse verglichen. Die Untersuchung der Veränderung des Allgemeinzustands fand durch Erhebung des ECOG-Status statt. Die Auswertung des Beschwerdebildes erfolgte deskriptiv durch Erfassung der vorliegenden Symptome.

Ergebnisse: Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den mit OP und/oder SRT sowie den zusätzlich mit WBRT behandelten Patientinnen (Median 14,0 M. vs. 25,0 M.; $p=0,169$). Auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben konnte zwischen beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Median 17,0 M. vs. 15,0 M.; $p=0,391$).

Während 38,5% der Patientinnen nach OP und 33,3% der Patientinnen nach SRT eine Verschlechterung des ECOG-Status aufwiesen, betrug die Zahl in den WBRT-Kohorten 37,5% und 40,0%. Eine Verbesserung oder ein Gleichbleiben des ECOG-Status wiesen 61,5% der operierten und 66,7% der stereotaktisch bestrahlten Patientinnen auf. In den WBRT-Kohorten lagen die Ergebnisse bei 62,5% und 60,0%. Die Veränderungen erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Sowohl nach alleiniger OP als auch nach OP und WBRT reduzierte sich die Prävalenz von Cephalgien und Schwindel. In der Kohorte mit einer zusätzlichen WBRT stieg die Prävalenz von Erschöpfungszuständen nach der Therapie.

Sowohl nach alleiniger SRT als auch kombinierter SRT und WBRT sank die Prävalenz von Fallneigung bzw. Gang- und Standunsicherheiten. In der Kohorte mit einer zusätzlichen WBRT kam es zum Neuauftreten von Alopezie und Sehstörungen. Auch die Prävalenz von Cephalgien stieg nach der Therapie.

Schlussfolgerung: In der untersuchten Kohorte konnte keine signifikante Verlängerung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens durch eine zusätzliche WBRT gezeigt werden. Prospektive Studien mit großen homogenen Patientenkohorten sind notwendig, um die Risiko-Nutzen Konstellation der WBRT nach lokalen Therapien beurteilen zu können.

8 Abstract

Purpose: The purpose of this study was to compare and evaluate the impact of a whole-brain radiotherapy (WBRT) after undergoing surgery (OP) and/or stereotactic radiotherapy (SRT) treatment in breast cancer patients with brain metastasis. Overall and progression-free survival, as well as changes of general condition and clinical symptoms were analysed.

Methods: A total of 122 patients were included in this analysis. We performed Kaplan-Meier survival analyses to compare the survival probabilities for breast cancer patients with brain metastasis treated with or without WBRT. ECOG Performance Status was used to analyse changes in the patient's general condition. Descriptive data on clinical symptoms was abstracted and evaluated by using patients' clinical charts.

Results: Overall survival did not significantly differ between patients treated with OP and/or SRT and those additionally treated with WBRT, respectively (median 14.0 m. vs. 25.0 m.; $p=0.169$). There was also no significant difference between the two cohorts with respect to progression-free survival (median 17.0 m. vs. 15.0 m.; $p=0.391$).

While 38.5% of the patients who were undergoing surgery experienced a decrease in ECOG Performance status compared to 33.3% of the patients who were undergoing SRT, the percentages in decrease within the WBRT cohorts were 37.5% and 40.0%, respectively. An improvement or a constant level of ECOG status was found in 61.5% of the surgery group compared to 66.7% of the SRT group. In the WBRT cohorts the results were 62.5% and 60.0%. The differences were not statistically significant.

Both after surgery and after surgery and WBRT treatment, the prevalence of cephalgia and dizziness decreased. The prevalence of exhaustion states increased after therapy in the cohort with an additional WBRT.

The prevalence of fall and gait instability decreased after therapy in both groups, SRT alone and combined SRT and WBRT treatment. In the cohort with an additional WBRT there was a new onset of alopecia and impaired vision. Also, the prevalence of cephalgia increased after therapy with an additional WBRT.

Conclusions: WBRT did not significantly alter the overall and progression-free survival rates in breast cancer patients with brain metastasis. Prospective studies using large homogeneous patient cohorts are needed to further assess the risk-benefit constellation of WBRT after local therapies.

9 Abkürzungsverzeichnis

BMBC	Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany
CI	Confidence Interval
ECOG-Status	Eastern Cooperative Oncology Group-Status
ED	Erstdiagnose
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy- Brain
FU	Follow-up
GBG	German Breast Group
Gy	Gray
HER2	Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2
HM	Hirnmetastasen
J.	Jahr
kum.	kumulativ
M.	Monat
Mamma-Ca	Mammakarzinom
n	Anzahl (number)
OP	Operation/chirurgische Resektion
SRT	Stereotactic Radiotherapy
T.	Tag
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy

10 Literaturverzeichnis

- AOYAMA, H., SHIRATO, H., TAGO, M., NAKAGAWA, K., TOYODA, T., HATANO, K., KENJYO, M., OYA, N., HIROTA, S., SHIOURA, H., KUNIEDA, E., INOMATA, T., HAYAKAWA, K., KATOH, N. & KOBASHI, G. 2006. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295, 2483-91.
- AOYAMA, H., TAGO, M. & SHIRATO, H. 2015. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 1, 457-64.
- ARNOLD, E. 2014. Zerebrale Kontrolle und Überleben nach stereotaktischer Strahlentherapie von Hirnmetastasen. Medizinische Dissertation/Habilitation, Technische Universität München, 7-8 [Online im Internet.] URL: <https://mediatum.ub.tum.de/doc/1166303/1166303.pdf> [Stand: 24.03.2018, 7:53].
- BARNHOLTZ-SLOAN, J. S., SLOAN, A. E., DAVIS, F. G., VIGNEAU, F. D., LAI, P. & SAWAYA, R. E. 2004. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 22, 2865-72.
- BARTSCH, R., ROTTENFUSSER, A., WENZEL, C., DIECKMANN, K., PLUSCHNIG, U., ALTORJAI, G., RUDAS, M., MADER, R. M., POETTER, R., ZIELINSKI, C. C. & STEGER, G. G. 2007. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol*, 85, 311-7.
- BERGER, D. P. 2013. Allgemeinzustand von Tumorpatienten („Performance Status Scales“), In: Das Rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie. BERGER, D. P., DUYSER, J., ENGELHARDT, M., ENGELHARDT, R., HENß, H. & MERTELSMANN, R. (Hrg.) 5. Auflage, *Ecomed Medizin*, Heidelberg, 53-54.
- CHANG, E. L., WEFEL, J. S., HESS, K. R., ALLEN, P. K., LANG, F. F., KORNGUTH, D. G., ARBUCKLE, R. B., SWINT, J. M., SHIU, A. S., MAOR, M. H. & MEYERS, C. A. 2009. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 10, 1037-44.
- CHOI, C. Y., CHANG, S. D., GIBBS, I. C., ADLER, J. R., HARSH, G. R. T., LIEBERSON, R. E. & SOLTYS, S. G. 2012. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases: prospective evaluation of target margin on tumor control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84, 336-42.
- CHOW, R., TSAO, M., PULENZAS, N., ZHANG, L., SAHGAL, A., CELLA, D., SOLIMAN, H., DANJOUX, C., DEANGELIS, C., VUONG, S. & CHOW, E. 2016. Do patients with brain metastases selected for whole brain radiotherapy have worse baseline quality of life as compared to those for radiosurgery or neurosurgery (with or without whole brain radiotherapy)? *Ann Palliat Med*, 5, 1-12.
- FAHRIG, A., GANSLANDT, O., LAMBRECHT, U., GRABENBAUER, G., KLEINERT, G., SAUER, R. & HAMM, K. 2007. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases--results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol*, 183, 625-30.

- GALLEGO PEREZ-LARRAYA, J. & HILDEBRAND, J. 2014. Brain metastases. *Handb Clin Neurol*, 121, 1143-57.
- HANNA, A., BOGGS, D. H., KWOK, Y., SIMARD, M., REGINE, W. F. & MEHTA, M. 2016. What predicts early volumetric edema increase following stereotactic radiosurgery for brain metastases? *J Neurooncol*, 127, 303-11.
- HEITZ, F., HARTEK, P., LUECK, H. J., FISSLER-ECKHOFF, A., LORENZ-SALEHI, F., SCHEIL-BERTRAM, S., TRAUT, A. & DU BOIS, A. 2009. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. *Eur J Cancer*, 45, 2792-8.
- HENZEL, M., GROSS, M. W., HAMM, K., SURBER, G., KLEINERT, G., FAILING, T., STRASSMANN, G. & ENGENHART-CABILIC, R. 2006. Stereotactic radiotherapy of meningiomas: symptomatology, acute and late toxicity. *Strahlenther Onkol*, 182, 382-8.
- KAATSCH, P., SPIX, C., KATALINIC, A., HENTSCHEL, S., LUTTMANN, S., STEGMAIER, C., CASPRITZ, S., CHRIST, M., ERNST, A., FOLKERTS, J., HANSMANN, J., KLEIN, S., KRANZHÖFER, K., KUNZ, B., MANEGOLD, K., PENZKOFER, A., TREML, K., WEG-REMERS, S., WITTENBERG, K., BARAS, N., BARNES, B., BERTZ, J., BUTTMANN-SCHWEIGER, N., DAHM, S., FIEBIG, J., FRANKE, M., HABERLAND, J., KRAYWINKEL, K., WIENECKE, A. & U., W. 2015. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Robert-Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrg.), Berlin, 74-77 [Online im Internet.] URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf [Stand: 20.03.2018, 16:47].
- KAIDAR-PERSON, O., MEATTINI, I., JAIN, P., BULT, P., SIMONE, N., KINDTS, I., STEFFENS, R., WELTENS, C., NAVARRIA, P., BELKACEMI, Y., LOPEZ-GUERRA, J., LIVI, L., BAUMERT, B. G., VIEITES, B., LIMON, D., KURMAN, N., KO, K., YU, J. B., CHIANG, V., POORTMANS, P. & ZAGAR, T. 2017. Discrepancies between biomarkers of primary breast cancer and subsequent brain metastases: an international multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*.
- KELLY, C. M. & SHAHROKNI, A. 2016. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol*, 2016, 6186543.
- KOCHER, M., SOFFIETTI, R., ABACIOGLU, U., VILLA, S., FAUCHON, F., BAUMERT, B. G., FARISELLI, L., TZUK-SHINA, T., KORTMANN, R. D., CARRIE, C., BEN HASSEL, M., KOURI, M., VALEINIS, E., VAN DEN BERGE, D., COLLETTE, S., COLLETTE, L. & MUELLER, R. P. 2011. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*, 29, 134-41.
- KUBA, S., ISHIDA, M., NAKAMURA, Y., YAMANOUCHI, K., MINAMI, S., TAGUCHI, K., EGUCHI, S. & OHNO, S. 2014. Treatment and prognosis of breast cancer patients with brain metastases according to intrinsic subtype. *Jpn J Clin Oncol*, 44, 1025-31.
- LIMON, D., MCSHERRY, F., HERNDON, J., SAMPSON, J., FECCI, P., ADAMSON, J., WANG, Z., YIN, F. F., FLOYD, S., KIRKPATRICK, J. & KIM, G. J. 2017. Single fraction stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *Adv Radiat Oncol*, 2, 555-563.

- LIN, X. & DEANGELIS, L. M. 2015. Treatment of Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 3475-3484.
- MCPHERSON, C. M., SUKI, D., FEIZ-ERFAN, I., MAHAJAN, A., CHANG, E., SAWAYA, R. & LANG, F. F. 2010. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncol*, 12, 711-9.
- MCTYRE, E., SCOTT, J. & CHINNAIYAN, P. 2013. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int*, 4, S236-44.
- MINISINI, A. M., MOROSO, S., GERRATANA, L., GIANGRECO, M., IACONO, D., POLETTO, E., GUARDASCIONE, M., FONTANELLA, C., FASOLA, G. & PUGLISI, F. 2013. Risk factors and survival outcomes in patients with brain metastases from breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 30, 951-6.
- MUELLER, V., LAAKMANN, E., FEHM, T. N., MOEBUS, V., MINCKWITZ, G. V., LOIBL, S. & WITZEL, I. 2015. Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany (BMBC; GBG 79): Multicentric, retro- and prospective collection of patient data and biomaterial from patients with brain metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 33, TPS639-TPS639.
- NATHOO, N., TOMS, S. A. & BARNETT, G. H. 2004. Metastases to the brain: current management perspectives. *Expert Rev Neurother*, 4, 633-40.
- NAYAK, L., LEE, E. Q. & WEN, P. Y. 2012. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*, 14, 48-54.
- NIWINSKA, A. & MURAWSKA, M. 2008. Brain metastases in breast cancer patients: Differences in survival depending on biological subtype and RPA RTOG prognostic class. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1056-1056.
- NIWINSKA, A., MURAWSKA, M. & POGODA, K. 2010. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer*, 116, 4238-47.
- OLTEAN, D., DICU, T. & ENIU, D. 2009. Brain metastases secondary to breast cancer: symptoms, prognosis and evolution. *Tumori*, 95, 697-701.
- ORDING, A. G., HEIDE-JORGENSEN, U., CHRISTIANSEN, C. F., NORGAARD, M., ACQUAVELLA, J. & SORENSEN, H. T. 2017. Site of metastasis and breast cancer mortality: a Danish nationwide registry-based cohort study. *Clin Exp Metastasis*, 34, 93-101.
- PARK, Y. H., PARK, M. J., JI, S. H., YI, S. Y., LIM, D. H., NAM, D. H., LEE, J. I., PARK, W., CHOI, D. H., HUH, S. J., AHN, J. S., KANG, W. K., PARK, K. & IM, Y. H. 2009. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *British Journal Of Cancer*, 100, 894.
- PATCHELL, R. A. 2003. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*, 29, 533-40.
- PELLETIER, E. M., SHIM, B., GOODMAN, S. & AMONKAR, M. M. 2008. Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 108, 297-305.
- PERCY, A. K., ELVEBACK, L. R., OKAZAKI, H. & KURLAND, L. T. 1972. Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations. *Neurology*, 22, 40-8.
- QUIGLEY, M. R., FUHRER, R., KARLOVITS, S., KARLOVITS, B. & JOHNSON, M. 2008. Single session stereotactic radiosurgery boost to the post-operative site in lieu of whole brain radiation in metastatic brain disease. *J Neurooncol*, 87, 327-32.

- RADES, D., HUTTENLOCHER, S., HORNING, D., BLANCK, O., SCHILD, S. E. & FISCHER, D. 2014. Do patients with very few brain metastases from breast cancer benefit from whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? *Radiat Oncol*, 9, 267.
- SAHGAL, A., AOYAMA, H., KOCHER, M., NEUPANE, B., COLLETTE, S., TAGO, M., SHAW, P., BEYENE, J. & CHANG, E. L. 2015. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 91, 710-7.
- SHIMONY, N., SHOFTY, B., HAROSH, C. B., SITT, R., RAM, Z. & GROSSMAN, R. 2017. Surgical Resection of Cerebral Metastases Leads to Faster Resolution of Peritumoral Edema than Stereotactic Radiosurgery: A Volumetric Analysis. *Ann Surg Oncol*, 24, 1392-1398.
- SOFFIETTI, R., RUDA, R. & MUTANI, R. 2002. Management of brain metastases. *J Neurol*, 249, 1357-69.
- SOFFIETTI, R., CORNU, P., DELATTRE, J. Y., GRANT, R., GRAUS, F., GRISOLD, W., HEIMANS, J., HILDEBRAND, J., HOSKIN, P., KALLJO, M., KRAUSENECK, P., MAROSI, C., SIEGAL, T. & VECHT, C. 2006. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*, 13, 674-81.
- SOFFIETTI, R., KOCHER, M., ABACIOGLU, U. M., VILLA, S., FAUCHON, F., BAUMERT, B. G., FARISELLI, L., TZUK-SHINA, T., KORTMANN, R. D., CARRIE, C., BEN HASSEL, M., KOURI, M., VALEINIS, E., VAN DEN BERGE, D., MUELLER, R. P., TRIDELLO, G., COLLETTE, L. & BOTTOMLEY, A. 2013. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*, 31, 65-72.
- SPECHT, H. M. & COMBS, S. E. 2016. Stereotactic radiosurgery of brain metastases. *J Neurosurg Sci*, 60, 357-66.
- STOKES, T. B., NIRANJAN, A., KANO, H., CHOI, P. A., KONDZIOLKA, D., DADE LUNSFORD, L. & MONACO, E. A., 3RD 2015. White matter changes in breast cancer brain metastases patients who undergo radiosurgery alone compared to whole brain radiation therapy plus radiosurgery. *J Neurooncol*, 121, 583-90.
- SZADURSKA, A., PLUTA, E., WALASEK, T., BLECHARZ, P., JAKUBOWICZ, J. & MITUS, J. W. 2016. Methods and results of local treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, 20, 430-435.
- TARHAN, M. O., DEMIR, L., SOMALI, I., YIGIT, S., ERTEN, C., ALACACIOGLU, A., ELLIDOKUZ, H., SESEOGULLARI, O., KUCUKZEYBEK, Y., CAN, A., DIRICAN, A., BAYOGLU, V. & AKYOL, M. 2013. The clinicopathological evaluation of the breast cancer patients with brain metastases: predictors of survival. *Clinical & Experimental Metastasis*, 30, 201-213.
- THAVARAJAH, N., BEDARD, G., ZHANG, L., CELLA, D., BEAUMONT, J. L., TSAO, M., BARNES, E., DANJOUX, C., SAHGAL, A., SOLIMAN, H. & CHOW, E. 2014. Psychometric validation of the functional assessment of cancer therapy--brain (FACT-Br) for assessing quality of life in patients with brain metastases. *Support Care Cancer*, 22, 1017-28.

- THIAGARAJAN, A. & YAMADA, Y. 2017. Radiobiology and radiotherapy of brain metastases. *Clin Exp Metastasis*, 34, 411-419.
- TSAO, M., XU, W. & SAHGAL, A. 2012. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer*, 118, 2486-93.
- VOGELBAUM, M. A. & SUH, J. H. 2006. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*, 24, 1289-94.
- WALKER, A. E., ROBINS, M. & WEINFELD, F. D. 1985. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*, 35, 219-26.
- XU, Z., MARKO, N. F., CHAO, S. T., ANGELOV, L., VOGELBAUM, M. A., SUH, J. H., BARNETT, G. H. & WEIL, R. J. 2012a. Relationship between HER2 status and prognosis in women with brain metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82, e739-47.
- XU, Z., SCHLESINGER, D., TOULMIN, S., RICH, T. & SHEEHAN, J. 2012b. Impact of triple-negative phenotype on prognosis of patients with breast cancer brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84, 612-8.
- YAMAMOTO, M., KAWABE, T., SATO, Y., HIGUCHI, Y., NARIAI, T., WATANABE, S. & KASUYA, H. 2014. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg*, 121 Suppl, 16-25.
- YAU, T., SWANTON, C., CHUA, S., SUE, A., WALSH, G., ROSTOM, A., JOHNSTON, S. R., O'BRIEN, M. E. & SMITH, I. E. 2006. Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta Oncol*, 45, 196-201.

11 Anhang

11.1 Patientencharakteristika gesamt

Gesamtkohorte		OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
		n	%	n	%
Alter bei ED des Mamma-Ca. in Jahren (Median, Spannweite)		48,9; 23,5 – 74,8 J. n=40		51,2; 27,6 – 76,1 J. n=81	
Alter bei ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		53,3; 27,8 – 79,4 J. n=41		55,8; 32,7 – 82,2 J. n=81	
Zeitintervall von der ED des Mamma-Ca. bis zur ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		3,3; -0,1 – 12,2 J. n= 40		3,7; -0,1 – 18,7 J. n=81	
Östrogenrezeptor (n=104)	positiv	18	56,2	37	51,4
	negativ	14	43,8	35	48,6
Progesteronrezeptor (n=104)	positiv	13	40,6	33	45,8
	negativ	19	59,4	39	54,2
HER2-Status (n=94)	positiv	13	43,3	41	64,1
	negativ	17	56,7	23	35,9
Triple-negativ (n=93)		5	16,7	10	15,9
Meningeosis carcinomatosa (n=119)		6 n=40	15,0	8 n=79	10,1
davon vor Auftreten eines Progresses vorhanden		3	7,5	5	6,3
Anzahl der HM bei ED:		n=40	100,0	n=76	100,0
1		25	62,5	36	47,4
2		10	25,0	16	21,1
≥ 3		5	12,5	24	31,6
Lokale Therapie:		n=41	100,0	n=81	100,0
Nur OP		14	34,1	52	64,2
Nur SRT		16	39,1	15	18,5
Beides		11	26,8	14	17,3
1. Rezidivbehandlung der HM:		n=7	100,0	n=20	100,0
Rezidiv-OP		0	0	4	20,0
Rezidiv-SRT		2	28,6	10	50,0
Rezidiv-OP+SRT		2	28,6	4	20,0
Rezidiv-WBRT		2	28,6	0	0
Rezidiv-SRT+WBRT		1	14,3	0	0
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress		0	0	2	10,0

Gesamtkohorte	OP und/oder SRT (n=41)		OP und/oder SRT+WBRT (n=81)	
	n	%	n	%
2. Rezidivbehandlung der HM:	n=2	100,0	n=7	100,0
Rezidiv-OP	0	0	2	28,6
Rezidiv-SRT	1	50,0	2	28,6
Rezidiv-OP+SRT	0	0	1	14,3
Rezidiv-WBRT	1	50,0	1	14,3
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress	0	0	1	14,3
Vorliegen extrakranieller Metastasen	24 n=41	58,5	51 n=80	63,7
Anwendung einer systemischen Therapie nach ED der HM	11 n=29	37,9	22 n=64	34,4
Anwendung einer Immuntherapie nach ED der HM	10 n=28	35,7	20 n=62	32,3
Anwendung einer endokrinen Therapie nach ED der HM	6 n=29	20,7	19 n=64	29,7
Verabreichung von Steroiden	38 n=40	95,0	72 n=79	91,1
Verabreichung von Antiepileptika	13 n=40	32,5	26 n=77	33,8
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	2,5 cm; 0,4–5,0 cm n=24		2,8 cm; 0,6–6,0 cm n=52	

11.2 Patientencharakteristika für Patientinnen, deren Gesamtüberleben bestimmt werden konnte

Gesamtüberleben		OP und/oder SRT (n=37)		OP und/oder SRT+WBRT (n=75)	
		n	%	n	%
Alter bei ED des Mamma-Ca. in Jahren (Median, Spannweite)		47,7; 23,5 – 74,8 J. n=36		49,9; 27,6 – 76,1 J. n=75	
Alter bei ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		52,8; 27,8 – 79,4 J. n=37		55,3; 32,7 – 82,2 J. n=75	
Zeitintervall von der ED des Mamma-Ca. bis zur ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		3,3; -0,1 – 12,2 J. n= 36		3,7; 0,0 – 18,7 J. n=75	
Östrogenrezeptor (n=97)	positiv	17	56,7	34	50,7
	negativ	13	43,3	33	49,3
Progesteronrezeptor (n=97)	positiv	13	43,3	30	44,8
	negativ	17	56,7	37	55,2
HER2-Status (n=90)	positiv	12	41,4	41	67,2
	negativ	17	58,6	20	32,8
Triple-negativ (n=89)		5	17,2	9	15,0
Meningeosis carcinomatosa (n=109)		5 n=36	13,9	8 n=73	11,0
davon vor Auftreten eines Progresses vorhanden		2	5,6	5	6,8
Anzahl der HM bei ED:		n=36	100,0	n=70	100,0
1		23	63,9	33	47,1
2		10	27,8	15	21,4
≥ 3		3	8,3	22	31,4
Lokale Therapie:		n=37	100,0	n=75	100,0
Nur OP		11	29,7	50	66,7
Nur SRT		15	40,5	14	18,7
Beides		11	29,7	11	14,7
1. Rezidivbehandlung der HM:		n=7	100,0	n=20	100,0
Rezidiv-OP		0	0	4	20,0
Rezidiv-SRT		2	28,6	10	50,0
Rezidiv-OP+SRT		2	28,6	4	20,0
Rezidiv-WBRT		2	28,6	0	0
Rezidiv-SRT+WBRT		1	14,3	0	0
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress		0	0	2	10,0

Gesamtüberleben	OP und/oder SRT (n=37)		OP und/oder SRT+WBRT (n=75)	
	n	%	n	%
2. Rezidivbehandlung der HM:	n=2	100,0	n=7	100,0
Rezidiv-OP	0	0	2	28,6
Rezidiv-SRT	1	50,0	2	28,6
Rezidiv-OP+SRT	0	0	1	14,3
Rezidiv-WBRT	1	50,0	1	14,3
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress	0	0	1	14,3
Vorliegen extrakranieller Metastasen	21 n=37	56,8	47 n=74	63,5
Anwendung einer systemischen Therapie nach ED der HM	11 n=28	39,3	21 n=60	35,0
Anwendung einer Immuntherapie nach ED der HM	10 n=27	37,0	19 n=58	32,8
Anwendung einer endokrinen Therapie nach ED der HM	6 n=28	21,4	18 n=60	30,0
Verabreichung von Steroiden	34 n=36	94,4	67 n=75	89,3
Verabreichung von Antiepileptika	10 n=36	27,8	24 n=75	32,0
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	2,5 cm; 0,3–5,0 cm n=23		2,9 cm; 0,6–6,0 cm n=48	

11.3 Patientencharakteristika für Patientinnen, deren progressionsfreies Überleben bestimmt werden konnte

Progressionsfreies Überleben		OP und/oder SRT (n=20)		OP und/oder SRT+WBRT (n=47)	
		n	%	n	%
Alter bei ED des Mamma-Ca. in Jahren (Median, Spannweite)		48,9; 23,5 – 74,8 J. n=19		50,1; 27,6 – 72,2 J. n=47	
Alter bei ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		54,3; 27,8 – 79,4 J. n=20		55,8; 32,7 – 76,2 J. n=47	
Zeitintervall von der ED des Mamma-Ca. bis zur ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		3,6; 1,0 – 12,2 J. n= 19		3,1; 0,1 – 16,6 J. n=47	
Östrogenrezeptor (n=59)	positiv	8	47,1	23	54,8
	negativ	9	52,9	19	45,2
Progesteronrezeptor (n=59)	positiv	7	41,2	25	49,5
	negativ	10	58,8	17	40,5
HER2-Status (n=54)	positiv	6	35,3	29	78,4
	negativ	11	64,7	8	21,6
Triple-negativ (n=54)		4	23,5	4	10,8
Meningeosis carcinomatosa (n=67)		4	20,0	6	12,8
davon vor Auftreten eines Progresses vorhanden		1	5,0	3	6,4
Anzahl der HM bei ED:		n=20	100,0	n=45	100,0
1		13	65,0	16	35,6
2		4	20,0	10	22,2
≥ 3		3	15,0	19	42,2
Lokale Therapie:		n=20	100,0	n=47	100,0
Nur OP		2	10,0	31	66,0
Nur SRT		12	60,0	9	19,1
Beides		6	30,0	7	14,9
1. Rezidivbehandlung der HM:		n=7	100,0	n=20	100,0
Rezidiv-OP		0	0	4	20,0
Rezidiv-SRT		2	28,6	10	50,0
Rezidiv-OP+SRT		2	28,6	4	20,0
Rezidiv-WBRT		2	28,6	0	0
Rezidiv-SRT+WBRT		1	14,3	0	0
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress		0	0	2	10,0

Progressionsfreies Überleben	OP und/oder SRT (n=20)		OP und/oder SRT+WBRT (n=47)	
	n	%	n	%
2. Rezidivbehandlung der HM:	n=2	100,0	n=7	100,0
Rezidiv-OP	0	0	2	28,6
Rezidiv-SRT	1	50,0	2	28,6
Rezidiv-OP+SRT	0	0	1	14,3
Rezidiv-WBRT	1	50,0	1	14,3
Keine Rezidiv-Therapie bei Progress	0	0	1	14,3
Vorliegen extrakranieller Metastasen	12 n=20	60,0	34 n=46	73,9
Anwendung einer systemischen Therapie nach ED der HM	7 n=13	53,8	14 n=43	32,6
Anwendung einer Immuntherapie nach ED der HM	6 n=13	46,2	14 n=43	32,6
Anwendung einer endokrinen Therapie nach ED der HM	1 n=13	7,7	12 n=43	27,9
Verabreichung von Steroiden	19 n=20	95,0	40 n=47	85,1
Verabreichung von Antiepileptika	6 n=20	30,0	17 n=47	36,2
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	2,2 cm; 0,3–4,9 cm n=12		2,8 cm; 0,6–6,0 cm n=26	

11.4 Patientencharakteristika für Patientinnen, deren ECOG-Status vor und nach der Therapie erhoben werden konnte

ECOG-Status		Nur OP (n=13)		OP+WBRT (n=24)		Nur SRT (n=12)		SRT+WBRT (n=10)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Alter bei ED des Mamma-Ca. in Jahren (Median, Spannweite)		53,6 J. 32,4–70,2 n=13		50,7 J. 27,6–76,1 n=24		47,9 J. 29,6–74,8 n=11		48,2 J. 31,4–73,7 n=10	
Alter bei ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		57,5 J. 35,3–71,6 n=13		60,1 J. 32,7–77,8 n=24		56,8 J. 31,8–79,4 n=12		55,0 J. 39,3–82,2 n=10	
Zeitintervall von der ED des Mamma-Ca. bis zur ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		3,2 J. 1,0–9,3 n=13		4,6 J. 0,7–18,7 n=24		3,3 J. -0,05–12,2 n=11		6,2 J. 1,3–12,1 n=10	
Östrogenrezeptor (n=48)	positiv	4	57,1	9	42,9	8	72,7	4	44,4
	negativ	3	42,9	12	57,1	3	27,3	5	55,6
Progesteronrezeptor (n=48)	positiv	2	28,6	6	28,6	5	45,5	5	55,6
	negativ	5	71,4	15	71,4	6	54,5	4	44,4
HER2-Status (n=42)	positiv	1	20,0	11	61,1	5	45,5	5	62,5
	negativ	4	80,0	7	38,9	6	54,5	3	37,5
Triple-negativ (n=42)		1	20,0	3	16,7	2	18,2	2	25,0
Meningeosis carcinomatosa (n=58)		0 n=12	0,0	2 n=24	8,3	3 n=12	25,0	0 n=10	0,0
davon vor Auftreten eines HM-Progresses vorhanden		0	0,0	1	4,2	2	16,7	0	0,0
Anzahl der HM bei ED:		n=13	100,0	n=23	100,0	n=11	100,0	n=7	100,0
1		8	61,5	10	43,5	5	45,5	1	14,3
2		3	23,1	7	30,4	3	27,3	0	0,0
≥ 3		2	15,4	6	26,1	3	27,3	6	85,7
Vorliegen extrakranieller Metastasen		7 n=13	53,8	12 n=23	52,2	10 n=12	83,3	9 n=10	90,0
Anwendung einer systemischen Therapie nach ED der HM		1 n=7	14,3	5 n=19	26,3	5 n=10	50,0	3 n=6	50,0
Anwendung einer Immuntherapie nach ED der HM		0 n=7	0,0	6 n=19	31,6	5 n=10	50,0	2 n=6	33,3
Anwendung einer endokrinen Therapie nach ED der HM		1 n=7	14,3	5 n=19	26,3	2 n=10	20,0	1 n=6	16,7

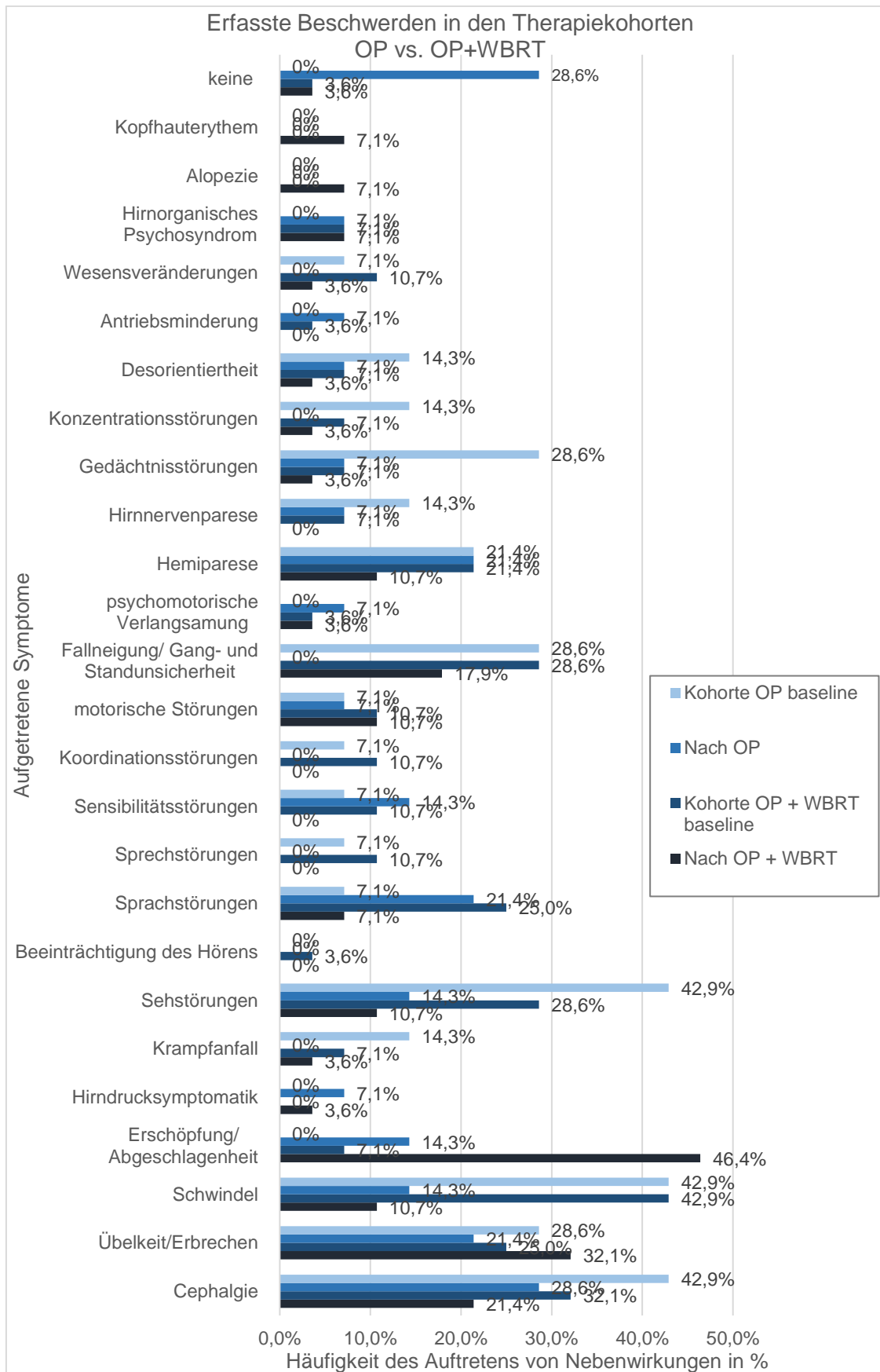
ECOG-Status	Nur OP (n=13)		OP+WBRT (n=24)		Nur SRT (n=12)		SRT+WBRT (n=10)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Verabreichung von Steroiden	12 n=12	100, 0	24 n=24	100, 0	12 n=12	100, 0	10 n=10	100, 0
Verabreichung von Antiepileptika	6 n=12	50,0	11 n=21	52,4	2 n=12	16,7	2 n=10	20,0
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	4,0 cm 2,0–5,0 n=5		2,7 cm 0,6–5,0 n=17		1,0 cm 0,3–2,0 n=7		1,7 cm 0,6–6,0 n=5	

11.5 Patientencharakteristika für Patientinnen, deren Beschwerdebild vor und nach der Therapie erhoben werden konnte

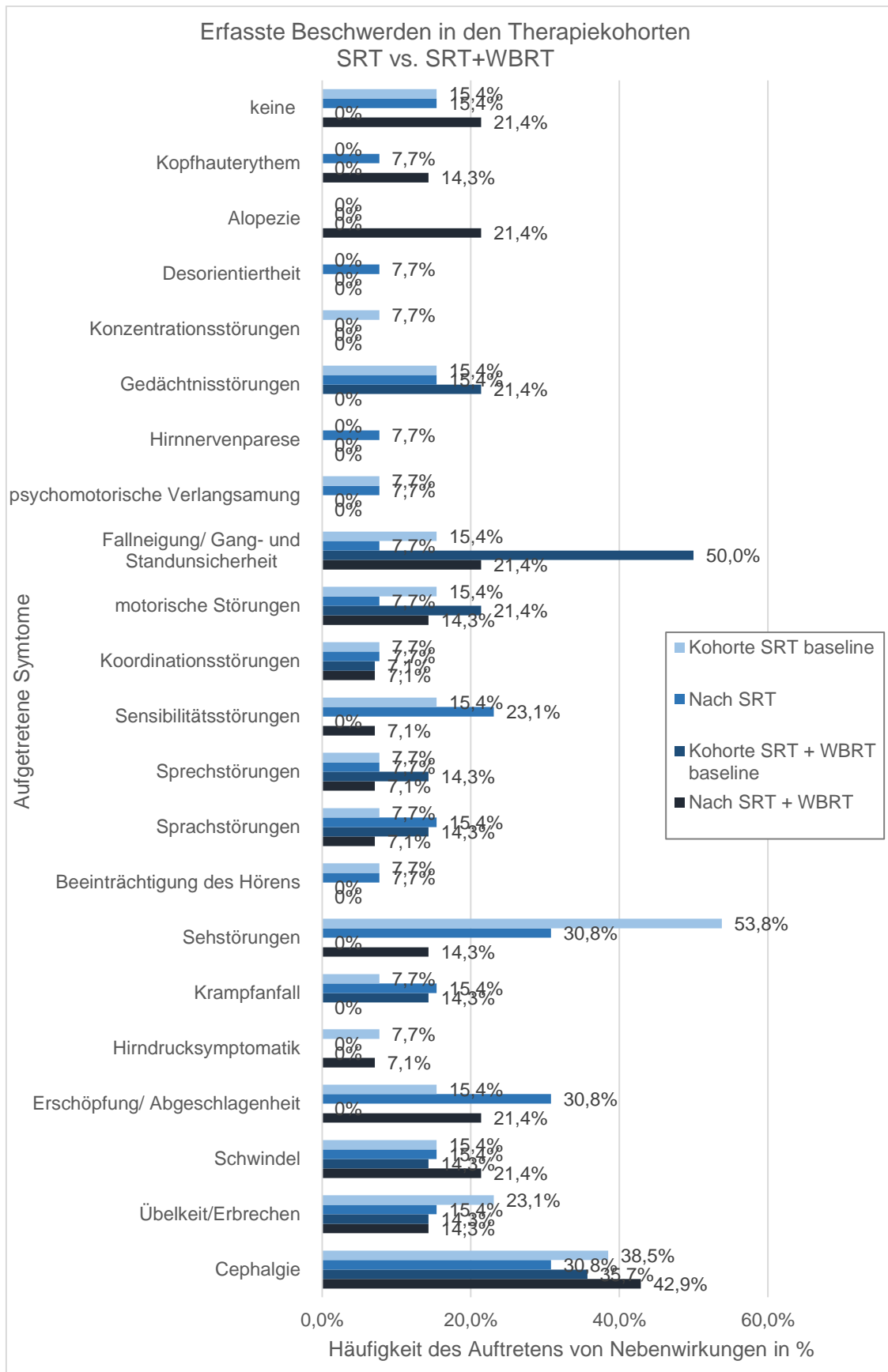
Beschwerdebild		Nur OP (n=14)		OP+WBRT (n=28)		Nur SRT (n=12)		SRT+WBRT (n=14)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Alter bei ED des Mamma-Ca. in Jahren (Median, Spannweite)		52,3 J. 32,4–70,2 n=14		51,7 J. 27,6–76,1 n=28		49,1 J. 33,3–74,8 n=12		48,2 J. 31,4–73,7 n=14	
Alter bei ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		57,0 J. 35,3–71,6 n=14		58,6 J. 32,7–77,8 n=28		56,8 J. 36,8–76,6 n=12		54,8 J. 38,2–82,2 n=14	
Zeitintervall von der ED des Mamma-Ca. bis zur ED der HM in Jahren (Median, Spannweite)		3,1 J. 1,0–9,3 n=14		3,5 J. -0,11–18,7 n=28		2,9 J. -0,05–12,2 n=12		4,6 J. 0,5–12,1 n=14	
Östrogenrezeptor (n=55)	positiv	4	57,1	12	50,0	8	66,7	6	50,0
	negativ	3	42,9	12	50,0	4	33,3	6	50,0
Progesteronrezeptor (n=55)	positiv	2	28,6	9	37,5	6	50,0	7	58,3
	negativ	5	71,4	15	62,5	6	50,0	5	41,7
HER2-Status (n=50)	positiv	1	20,0	12	54,5	6	50,0	6	54,5
	negativ	4	80,0	10	45,5	6	50,0	5	45,5
Triple-negativ (n=50)		1	20,0	4	18,2	2	16,7	2	18,2
Meningeosis carcinomatosa (n=67)		0 n=13	0,0	2 n=28	7,1	4 n=12	33,3	0 n=14	0,0
davon vor Auftreten eines HM-Progresses vorhanden		0	0,0	1	3,6	3	25,0	0	0,0
Anzahl der HM bei ED:		n=14	100,0	n=27	100,0	n=11	100,0	n=11	100,0
1		9	64,3	10	37,0	4	36,4	2	18,2
2		3	21,4	8	29,6	4	36,4	1	9,1
≥ 3		2	14,3	9	33,3	3	27,3	8	72,7
Vorliegen extrakranieller Metastasen		7 n=14	50,0	15 n=27	55,6	9 n=12	75,0	12 n=14	85,7
Anwendung einer systemischen Therapie nach ED der HM		1 n=7	14,3	6 n=22	27,3	5 n=10	50,0	4 n=8	50,0
Anwendung einer Immuntherapie nach ED der HM		0 n=7	0,0	8 n=21	38,1	5 n=9	55,5	3 n=8	27,5

Beschwerdebild	Nur OP (n=14)		OP+WBRT (n=28)		Nur SRT (n=12)		SRT+WBRT (n=14)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Anwendung einer endokrinen Therapie nach ED der HM	1 n=7	14,3	8 n=22	36,4	3 n=10	30,0	2 n=9	22,2
Verabreichung von Steroiden	13 n=13	100,0	26 n=28	92,9	12 n=12	100,0	13 n=14	92,9
Verabreichung von Antiepileptika	7 n=13	53,8	12 n=25	48,0	2 n=12	16,7	2 n=14	14,3
Maximaler Durchmesser der HM bei ED (Median, Spannweite)	4,0 cm 2,0–5,0 n=5		3,4 cm 0,6–5,0 n=21		1,2 cm 0,3–3,0 n=7		2,8 cm 0,6–6,0 n=6	

11.6 Darstellung aller in den Therapiekohorten OP vs. OP und WBRT aufgetretener Symptome mit Abbildung des jeweiligen Baseline-Wertes



11.7 Darstellung aller in den Therapiekohorten SRT vs. SRT und WBRT aufgetretener Symptome mit Abbildung des jeweiligen Baseline-Wertes



12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen persönlichen Dank all den Personen entgegenbringen, die mich bei der Ausarbeitung dieser Arbeit unterstützt haben und ohne die diese nicht zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Volkmar Müller, der mir als Doktorvater stets freundlich und hilfsbereit zur Seite stand. Ihre inspirierenden Vorschläge und persönlichen Worte habe ich stets als sehr anregend und ermutigend empfunden.

Außerordentlich möchte ich zudem Frau Dr. med. Elena Laakmann danken. Mit keinem Menschen zuvor habe ich so viele E-Mails ausgetauscht. Die zahlreichen Gespräche und Treffen waren für mich sowohl auf intellektueller als auch persönlicher Ebene eine riesige Bereicherung. Eine bessere und intensivere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

Ich danke Frau Dr. Nadia Obi für die ausdauernde und kompetente statistische Beratung.

Auch Herrn Prof. Dr. med. Florian Würschmidt und Frau Dr. med. Rachel Würstlein gilt mein Dank dafür, dass ich in einem so angenehmen und freundlichen Ambiente Patientendaten erheben durfte.

Zudem möchte ich meiner Mitdotorandin Susann Veit dafür danken, mir eine so gute Einführung in sämtliche Programme und organisatorische Abläufe gegeben zu haben.

Mein spezieller Dank gilt meiner Schwester Inger, meiner Tante Inken und meiner Freundin Caroline, die mir mit der sprachlichen Korrektur dieser Arbeit einen großen Dienst erwiesen haben. Eure kritischen Anmerkungen waren für mich sehr wertvoll und haben diese Arbeit enorm bereichert.

Ganz besonders verbunden und dankbar bin ich meinem Freund Thies Suder. Ohne Dein stetes Verständnis und Dein offenes Ohr bei Fragestellungen jeglicher Art wäre diese Arbeit nicht in dieser Form zustande gekommen.

Mein persönlich größter Dank gilt meinen Eltern, die mir meinen bisherigen Lebensweg und mein Studium ermöglicht haben und mir immer und zu jeder Zeit hilfreich zur Seite stehen. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

13 Lebenslauf von Aenne Marie Thiesen

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

14 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.

Aenne Marie Thiesen
