

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie an der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. Dirk Vordermark

**Strahlentherapie von Hirnmetastasen beim Mammakarzinom:  
Behandlungsergebnisse und Prognosefaktoren**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. (doctor medicinae)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Julia Kühnöl

geboren am 29.03.1987 in Bernburg

Gutachter: - Herr Prof. Dr. med. Dirk Vordermark  
- Herr PD Dr. med. Christian Scheller  
- Frau PD Dr. med. Diana Steinmann

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 13. Januar 2015

Datum der Verteidigung: 08. Oktober 2015

## **Meinen Eltern**

## Referat

**Einleitung:** Ziel dieser Analyse war es potentielle Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei zerebral metastasiertem Mammakarzinom herauszustellen.

**Methoden:** Es wurde eine retrospektive Analyse von 86 konsekutiven Patientinnen durchgeführt, die im Zeitraum von September 2000 bis Juli 2010 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Halle aufgrund von Hirnmetastasen bei metastasiertem Mammakarzinom bestrahlt worden sind. Im Patientenkollektiv betrug das mittlere Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen 57,65 Jahre ( $\pm 11,19$  Jahre). 20 Patientinnen zeigten einen zerebralen Befall mit  $\leq 3$  Hirnmetastasen, bei 55 Patientinnen wurden  $> 3$  Hirnmetastasen diagnostiziert. Bei 11 Patientinnen war eine Information über die Anzahl der Hirnmetastasen nicht verfügbar. Die mittlere Größe der größten Hirnmetastase betrug 20 mm ( $\pm 13$  mm) im Durchmesser. Die Radiotherapie der Hirnmetastasen umfasste für alle Patientinnen eine Ganzhirnbestrahlung. Zusätzlich erhielten 19 Patientinnen einen Boost. Es kamen statistische Auswertungsverfahren wie Kaplan-Meier-Analyse, log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse zum Einsatz.

**Ergebnisse:** Das mediane Überleben aller Patientinnen nach Beginn der Strahlentherapie betrug 4,1 Monate (0,1-88,2 Monate). Einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte in der univariaten Analyse die Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung ( $p=0,001$ ). Des Weiteren hatten Patientinnen, die nach der Ganzhirnbestrahlung einen Boost erhielten ein signifikant längeres Überleben als jene ohne Boost ( $p<0,001$ ). Die Anzahl der Hirnmetastasen schien sich auf das Überleben auszuwirken, es bestand ein Trend bezüglich eines Einflusses auf das Gesamtüberleben ( $p=0,053$ ). Die Untersuchungen des Alters, des Durchmessers der größten Hirnmetastase, des Vorhandenseins weiterer Fernmetastasen sowie des HER2-Status ergaben keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse blieb der Boost eine signifikante Einflussgröße ( $p=0,03$ ).

**Schlussfolgerung:** Das Überleben von Patientinnen mit zerebral metastasiertem Mammakarzinom wird von der Radiotherapie der Hirnmetastasen beeinflusst. Insbesondere die bei selektierten Patientinnen sinnvolle Durchführung eines Boosts nach Ganzhirnbestrahlung scheint das Überleben zu verlängern.

Kühnöl, Julia: Strahlentherapie von Hirnmetastasen beim Mammakarzinom: Behandlungsergebnisse und Prognosefaktoren, Univ., Med. Fak., Diss. 66 Seiten, 2014

# Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	V
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms	2
1.3 Metastasierungswege und –orte des Mammakarzinoms	3
1.4 Prognosefaktoren	4
1.5 Hirnmetastasen	6
1.5.1 Allgemeine Lokalisation	6
1.5.2 Pathologie der Metastasierung	7
1.5.3 Aufbau der Blut-Hirn-Schranke	8
1.5.4 Klinik und Bildgebung	9
1.5.5 Therapieoptionen	9
1.5.6 RPA-Prognoseklassen	10
<b>2 Zielstellung</b>	<b>11</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>12</b>
3.1 Patientenkollektiv	12
3.2 Statistische Methoden	13
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>14</b>
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	14
4.1.1 Altersverteilung	14
4.1.2 Eigenschaften der Tumorerkrankung	14
4.2 Überlebenszeitanalysen	20
4.2.1 Patientenbezogene Prognosefaktoren	21

4.2.2	Tumorbezogene Prognosefaktoren	22
4.2.3	Hirnmetastasenbezogene Prognosefaktoren	24
4.2.4	Therapiebezogene Prognosefaktoren	25
4.3	Bildgebende Untersuchungen nach Strahlentherapie	31
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>33</b>
5.1	Alter	33
5.2	Tumorstadium und Fernmetastasierung	33
5.3	Hormonrezeptor- und HER2/neu-Status	35
5.4	Anzahl und Größe der Hirnmetastasen	36
5.5	Operative Therapie der Hirnmetastasen	38
5.6	Strahlentherapie der Hirnmetastasen	40
5.7	Medikamentöse Therapie der Hirnmetastasen	43
5.8	Ausblick	45
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>Thesen</b>	<b>66</b>
	Lebenslauf	
	Erklärungen	
	Danksagung	

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ATM	<i>Ataxia teleangiectasia mutated</i>
Bcl-2	<i>B-Cell-Lymphoma 2</i>
BRCA 1	<i>Breast Cancer 1</i>
BRCA 2	<i>Breast Cancer 2</i>
cCT	kranielle Computertomografie
CISH	Chromogene-in-situ-Hybridisierung
cMRT	kranielle Magnetresonanztomografie
MYC	Onkogen, Name abgeleitet von Myelocytomatose
DM	Durchmesser
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor ( <i>Epidermal Groth Factor Receptor</i> )
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FM	Fernmetastasen
GD	Gesamtdosis
GPA	<i>Graded prognostic assessment score</i>
Gy	Gray
HA-WBRT	<i>Hippocampus-Avoidance- Whole Brain Radiotherapy</i>
HER	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor ( <i>Human Epidermal Groth Factor Receptor</i> )
HM	Hirnmetastasen
HR	Hormonrezeptor
IRS	Immunreaktiver Score
k.A.	keine Angabe
kDa	Kilo-Dalton
KI	Karnofsky-Index

KPS	<i>Karnofsky-Performance-Status</i>
mm	Millimeter
Mo	Monate
n	Anzahl
N	Anzahl
neg	negativ
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
p	P-Wert, Überschreitungswahrscheinlichkeit
p53	zelluläres Tumor-Antigen mit einer Molekularmasse von 53 kDa
pos	positiv
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog, Tumorsuppressorgen
RAD 51C	DNA- Reparatur-Protein 51C ( <i>DNA repair protein</i> )
RAD 51D	DNA- Reparatur-Protein 51D ( <i>DNA repair protein</i> )
RPA	Rekursive Partitionierungsanalyse ( <i>Recursive Partitioning Analysis</i> )
RT	Radiotherapie
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
Std.Abw.	Standardabweichung
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
v.	von
WBRT	<i>Whole Brain Radiotherapy</i> (=Ganzhirnbestrahlung)

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Eine Komplikation fortgeschrittener Tumorerkrankungen ist das Auftreten von Hirnmetastasen, oft assoziiert mit einer starken gesundheitlichen Beeinträchtigung, sowie einer schlechten Prognose (*DiStefano et al., 1979*).

Die am häufigsten vorkommenden intrazerebralen Tumoren sind Metastasen (*Gavrilovic und Posner, 2005*). Patienten mit systemischen Malignomen entwickeln zu mehr als 20% im Verlauf ihrer Erkrankung eine Hirnmetastasierung. Solide Tumoren, bei denen das Risiko eine zerebrale Absiedlung zu bilden am größten ist, sind kleinzellige Bronchialkarzinome und Melanome (45%), nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (30%), Mamma- und Nierenzellkarzinome (20%), sowie Tumoren des Gastrointestinal- oder Urogenitaltraktes (5-10%) (*Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2008*). In circa 16% bis 20% der Fälle werden bei Patientinnen mit Brustkrebs im metastasierten Stadium zerebrale Filiae diagnostiziert. Autopsiestudien dagegen sprechen von einer Prävalenz der Hirnmetastasen bei Brustkrebs von bis zu 34% (*DiStefano et al. 1979; Cho und Choi, 1980; Lee, 1983; Tsukada et al., 1983*).

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung der Frau, nahezu 27% aller malignen Neuerkrankungen bei der Frau sind Karzinome der Brustdrüse. Die Erkrankung tritt im Mittel in einem Alter von circa 64 Jahren auf. Das 5-Jahres-Überleben ab Diagnose der Erkrankung beträgt ungefähr 76%. (*Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012*). In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahr 2008 71660 Frauen an Brustkrebs. Die Anzahl der durch diese Erkrankung verursachten Sterbefälle betrug im gleichen Jahr 17209. Damit ergab sich eine Letalität dieses Krankheitsbildes von ungefähr 24%. Vor dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalen Karzinom ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache gemessen an allen Krebssterbefällen der Frau in Deutschland (*Robert-Koch-Institut, 2012*).



## 1.2 Ätiologie und Pathogenese des Mammakarzinoms

Bei der Pathogenese des Mammakarzinoms scheint sich ein multifaktorielles Geschehen aus genetischen sowie exogenen Faktoren zu ereignen. Die hereditäre Erscheinungsform der Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von 5 – 10% auf, bei 90 – 95% handelt es sich um sporadische Mammakarzinome (Zippel, Papa, 2008; *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012*).

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung des familiär gehäuften Subtyps zählen verschiedene Mutationen in Tumorsuppressorgenen (Weyerstahl und Genz, 2005). In der Literatur am häufigsten beschrieben sind Keimbahnmutationen in den Genen BRCA 1 (*breast cancer 1*, Chromosom 17q) und BRCA 2 (*breast cancer 2*, Chromosom 13q) (Gretarsdottir et al., 1998; Zhang et al., 2011). Neue Untersuchungen haben die Gene RAD51C und RAD51D identifiziert, die ebenfalls bei der Pathogenese der familiären Formen des Mamma- und Ovarialkarzinoms eine Rolle zu spielen scheinen (Loveday et al., 2011; Meindl et al., 2010). Die häufigste somatische Mutation, die zur Entstehung von Brustkrebs beiträgt, liegt im Tumorsuppressorgen p53 (Gretarsdottir et al., 1998). Weitere sporadische genetische Veränderungen in Mammatumoren betreffen die Tumorsuppressorgene ATM (Ataxia teleangiectasia), PTEN (Cowden-Syndrom) sowie verschiedene Onkogene, wie MYC, Bcl-2, HER2/-neu oder den Östrogenrezeptor (Beckmann et al., 2002).

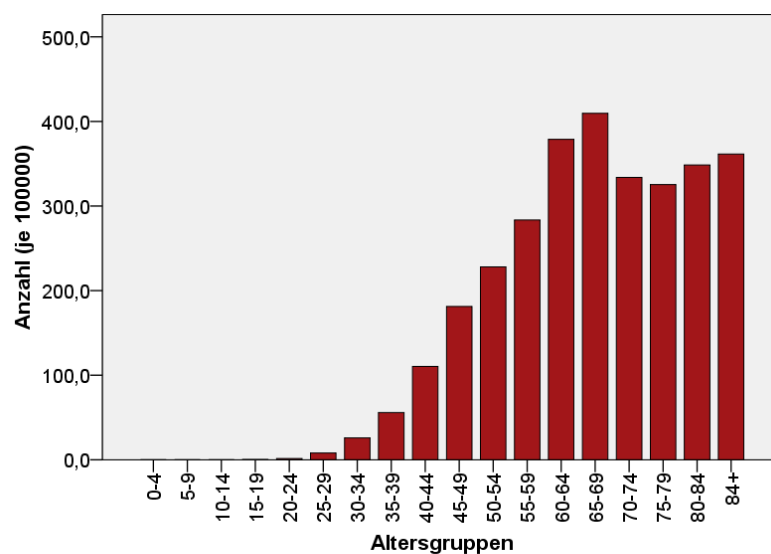


Abb.1.1: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100000), Deutschland 2007-2008, nach Robert-Koch-Institut

Wie bei anderen Tumorentitäten steigt das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken mit zunehmendem Alter (*Kelsey, 1979; Markopoulos und de Water, 2012*) (Abbildung 1.1). Weitere die Brustkrebsentstehung beeinflussende Faktoren sind unter anderem frühes Alter bei der Menarche, spätes Alter bei der Menopause, Anzahl der Schwangerschaften (*Wang et al., 1992; Kelsey et al., 1993; Berkey et al., 1999*), Adipositas (*Reeves et al., 2007*), Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (*Preston et al., 2002; Land et al., 2003; Pipje et al., 2012*) sowie Faktoren des Lebensstils wie Zigaretten- und Alkoholkonsum (*Hamajima et al., 2002, Cui et al., 2006, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, 2011*).

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Hirnmetastasen bei Brustkrebs steigt, je jünger die Patientinnen bei Diagnosestellung eines metastasierten Mammakarzinoms sind (*Evans et al., 2004*) (Tabelle 1.1).

Tab. 1.1: Zusammenhang zwischen Alter bei Diagnose von Metastasen und Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen nach Evans et. al, 2004

<b>Alter bei Diagnose v. Metastasen (Jahre)</b>	<b>Häufigkeit für Hirnmetastasen (%)</b>
< 40	43
40-49	39
50-59	23
60-69	8

### **1.3 Metastasierungswege – und orte des Mammakarzinoms**

Die Metastasierung erfolgt hauptsächlich auf dem Lymph- und auf dem Blutweg. Die ersten Stationen, in denen Tumorabsiedlungen nachgewiesen werden können, befinden sich in der Regel im regionären Lymphabstromgebiet. Beim Mammakarzinom gehören die ipsilateralen axillären (einschließlich der interpektoralen Lymphknoten und Lymphknoten entlang der V.axillaris), infraklavikulären, supraklavikulären Lymphknoten, sowie die Lymphknoten im Bereich der ipsilateralen Arteria mammaria interna zum regionären Lymphabfluss. Alle anderen Lymphknotenstationen, in denen Tochtergeschwülste gefunden werden, gelten als Fernmetastasen (*Wittekind und Meyer, 2010*).

Zu den häufigsten Lokalisationen, in denen Fernmetastasen diagnostiziert werden, gehören Skelett, Leber und Lunge (*Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012*). Im Laufe der Erkrankung treten bei ca. 70% aller Patientinnen mit einem Mammakarzinom Knochenmetastasen auf, etwa 20% entwickeln ausschließlich Metastasen im Skelettsystem (*Reichardt, 1998*). In circa fünf bis 20% der Fälle werden Metastasen in der Leber (*Mack et al., 2004*) gefunden. Lungenmetastasen entwickeln sich in circa zehn bis 20% der Fälle. Patientinnen, die am metastasierten Mammakarzinom versterben, weisen zu 60 bis 74% pulmonale Absiedlungen auf (*Planchard et al., 2004*).

Seltener treten die oben bereits erwähnten Hirnmetastasen auf.

Weitere mögliche Metastasierungsorte sind unter anderem Haut (*Lookingbill et al., 1993; Alcaraz et al., 2012*) und Nebenniere (*Zheng et al., 2012*). Ältere Daten aus Autopsiestudien berichten von weitaus höheren Inzidenzen der Fernmetastasen: Lunge 71%, Knochen 71%, Lymphknoten 67%, Leber 62% und Pleura 50% (*Lee, 1983*).

## 1.4 Prognosefaktoren

### HER2/neu-Status

HER2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor- Rezeptor 2) ist ein transmembranöser, tyrosinkinaseaktiver Rezeptor mit einem Molekulargewicht von 185 kDa, der zu einer Wachstumsfaktorrezeptorfamilie aus vier Rezeptoren (EGFR/HER1, HER2, HER3, HER4) gehört (*Cho et al., 2003*). Sie alle sind in die Regulation des Zellwachstums, sowie des Überlebens und der Differenzierung über verschiedene Signaltransduktionswege involviert (*Arteaga et al., 2011*). Das Gen für den HER2-Rezeptor ist ein Protoonkogen und liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (17q21) (*Coussens et al., 1985*). HER2 ist ein Ko-Rezeptor für viele verschiedene Liganden. Höchstwahrscheinlich wird er ausschließlich durch Bildung von Heterodimeren mit einem anderen aktivierten Rezeptor seiner Familie in einen aktiven Zustand versetzt. Ein spezifischer Ligand für den HER2-Rezeptor selbst ist bisher nicht nachgewiesen worden (*Rubin und Yarden, 2001*). In circa 20 bis 25 % der Fälle findet man eine Überexpression des HER2 auf Mammakarzinomzellen (*Church et al., 2008*). Der Nachweis einer solchen Überexpression kann mit Hilfe der Immunhistochemie und/oder In-situ-Hybridisierungsverfahren [Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)/Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH)] erfolgen. Mammakarzinompräparate, die in der Immunhistochemie kein positives oder ein

inkomplettes Membransignal zeigen (0, 1+), bei denen mittels In-situ-Hybridisierung eine bestimmte Kopienanzahl an Genen unterschritten wird oder die HER2/Chromosom17-Ratio kleiner als 1,8 beträgt, gelten als HER2-negativ. Als HER2-positiv werden Tumoren bezeichnet, die in der Immunhistochemie eine gleichmäßig zirkuläre Membranreaktion bei mindestens 30% der invasiven Tumorzellen aufweisen (3+), bei denen die In-situ-Hybridisierung eine bestimmte Genamplifizierungsrate ergibt oder das HER2/Chromosom17-Verhältnis mehr als 2,2 ist. Als zweifelhaften HER2-Status bezeichnet man ein Gewebe, das in der Immunhistochemie den Wert 2+ erreicht und in der In-situ-Hybridisierung einen Zwischenplatz zwischen HER2-positiv und HER2-negativ bezüglich der Kopienanzahl, sowie der HER2/Chromosom17-Ratio einnimmt (*Carlson et al., 2006; Dawood et al., 2010*).

Der Nachweis eines positiven HER2-Status bei Mammakarzinompatientinnen ist assoziiert mit einem verringerten krankheitsfreien Überleben sowie Gesamtüberleben (*Slamon et al., 1987*) und gilt somit als ein schlechter Prognosefaktor. Er ist weiterhin verbunden mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Hirnmetastasen (*Gabos et al., 2006*).

### **Hormonrezeptorstatus**

Patientinnen mit einem Mammakarzinom, bei dem ein positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptorstatus nachgewiesen wird, weisen im Vergleich zu Frauen mit hormonrezeptornegativem Brustkrebs eine niedrigere Mortalität, ein verlängertes krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben auf. Der Überlebensvorteil der Patientinnen mit östrogen- bzw. progesteronrezeptorpositiver Brustkrebserkrankung lässt sich zum Beispiel durch die verbesserte Behandelbarkeit mittels Hormonrezeptorantagonisten erklären (*Clark et al., 1984; Dunnwald et al., 2007*). Der Östrogenrezeptorstatus ist abhängig vom Alter der Patientin, vom Menopausenstatus, von der Konzentration der zirkulierenden Sexualhormone sowie von der Östrogenrezeptorsynthese. Trotz der zahlreichen Studien, die diese Zusammenhänge dargestellt haben, sind deren Details nicht bis zum Ende verstanden (*Costa, 2001*).

Patientinnen mit östrogenrezeptornegativer Tumorerkrankung haben im Vergleich zu Frauen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer zerebralen Metastasierung (*Pestalozzi et al., 2006*).

## Initiales Tumorstadium

Die Prognose des Mammakarzinoms wird vom initialen Tumorstadium beeinflusst. Die primäre Ausdehnung des Tumors (T-Stadium) (Tabelle 1.2), der initiale Nodalstatus (N-Stadium) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Stadium) sind wichtige prognostische Parameter bei Patientinnen mit Mammakarzinom und haben einen Einfluss auf das Überleben (*Garne et al., 1994, Grosclaude et al., 2001*). Je größer der Primärtumor ist, umso häufiger besteht ein axillärer Lymphknotenbefall (*Vidal-Sicart und Valdes Olmos, 2012*).

Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Hirnmetastasen scheint ebenso von der Tumorgröße abhängig zu sein. Weiterhin steigt die Inzidenz zerebraler Absiedlungen mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten. Unter Patientinnen mit schlecht differenziertem Tumorgewebe (G3-Stadium) treten Hirnmetastasen im Vergleich zu Mammakarzinomen im G1/G2-Stadium häufiger auf (*Pestalozzi et al., 2006*).

Tab 1.2: 5- beziehungsweise-10-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von der Tumorgröße bei Diagnose nach Zeichner et al., 2014

Tumorgröße (cm)	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)
< 2	74,4	63,2
2-5	69,3	40,9
> 5	60,9	38,9

## 1.5 Hirnmetastasen

### 1.5.1 allgemeine Lokalisation

Unabhängig von der Tumorentität sind Hirnmetastasen parenchymatös oder/und leptomeningeal lokalisiert, treten jedoch häufiger im Hirnparenchym auf. Mehr als die Hälfte sind supratentoriell gelegen (*Nussbaum et al., 1996*) (Tabelle 1.3). Sie zeigen mehrheitlich ein verdrängendes Wachstum und sind in der Regel an der Grenze zwischen weißer und grauer Substanz lokalisiert (*Tsukada et al. 1983; Grosu et al., 2007*). Selten stellt die zerebrale Absiedlung die einzige metastatische Manifestation (solitäre Hirnmetastase) dar. Als singuläre Hirnmetastase wird eine einzige zerebrale Metastase bei gleichzeitigem Vorliegen extrazerebraler Tochtergeschwülste bezeichnet

(S2-Leitlinie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 2011). In den meisten Fällen werden multiple zerebrale Absiedlungen diagnostiziert (Altundag et al., 2007).

Tab. 1.3: Lokalisation zerebraler Metastasen nach Nussbaum et al., 1996

<b>Lokalisation</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<u>Singuläre Metastasen</u>	
frontal	19
parietal	13
Kleinhirn	10
occipital	6
temporal	5
Hirnstamm	1
<u>Multiple Metastasen</u>	
Großhirn	33
Großhirn plus Kleinhirn	12
Kleinhirn	1
Hirnstamm	1

### 1.5.2 Pathologie der Metastasierung

Bei der Bildung zerebraler Metastasen laufen im Allgemeinen folgende Prozesse ab: Migration (Intravasation, Dissemination, Extravasation) und Kolonisation (Svokos et al., 2014).

Die Entstehung zerebraler Metastasen speziell beim Mammakarzinom wird mit zwei unterschiedlichen Mechanismen in Zusammenhang gebracht: Die mit dem Blutstrom angeschwemmten Tumorzellen treten aus den Blutgefäßen aus, verbleiben jedoch in deren Nähe und proliferieren bevorzugt an ihrer Außenwand (Extravasation und Proliferation). Es ist weiterhin möglich, dass Tumorzellen innerhalb der Blutgefäße proliferieren (intravaskuläre Proliferation). Dies kann konsekutiv zu einem Verschluss und mit zunehmendem Wachstum zu einer Ruptur des Gefäßes mit sich anschließender Dissemination von Tumorzellen führen (Lu et al., 2006).

### 1.5.3 Aufbau der Blut-Hirn-Schranke

Die Regulation des Transports von wasserlöslichen Substanzen Proteinen und geladenen Teilchen zwischen Blut und zentralem Nervensystem erfolgt durch die Blut-Hirn-Schranke. Sie befindet sich zwischen den Endothelzellen der zerebralen Kapillaren und der extrazellulären Flüssigkeit des Hirngewebes. Die Schranke zwischen Blut und Liquor hingegen ist am Epithel des Plexus choroideus bzw. der Arachnoidea lokalisiert. Die zwischen den Zellen gelegenen *tight junctions* verhindern den Übertritt von Flüssigkeiten und Molekülen, sodass der Transport dieser Substanzen meist transzellulär durch komplexe Mechanismen erfolgt. Eine intakte Blut-Hirn-Schranke stellt für wasserlösliche Stoffe ein Hindernis dar und schützt das Gehirn vor dem Eindringen von potentiell toxischen Substanzen wie Chemotherapeutika und molekülgebundenen Stoffen. Sie ist außerdem mit Pumpen ausgestattet, die einen Übergang von lipophilen Stoffen in das Gehirn durch aktiven Transport nach außen verhindern (z.B. P-Glycoprotein) (Regina et al., 2001).

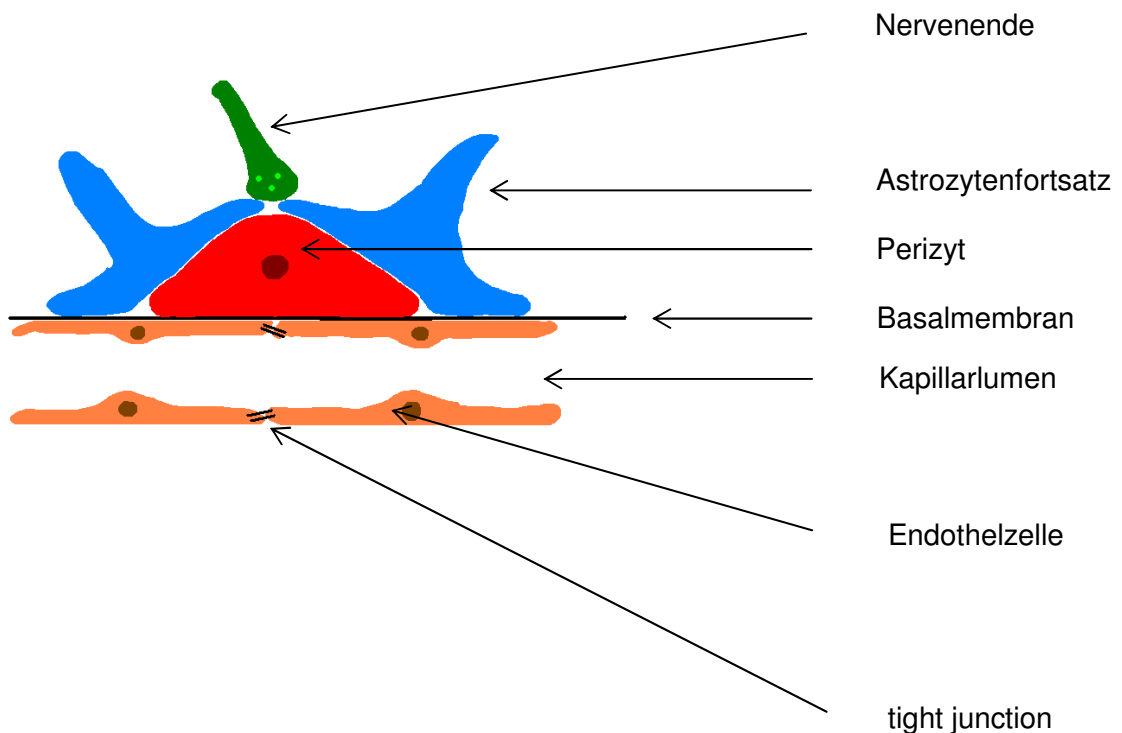


Abb.1.2: Aufbau der Blut-Hirnschranke nach Wilhelm et al., 2013

Im speziellen Fall von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom scheint im Vergleich zu anderen Subgruppen dieser Tumorentität häufiger eine Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke vorzuliegen (*Yonemori et al., 2010*).

Die Barriere zwischen Blut und Hirn ist bei intrazerebralen Metastasen verändert, da die von ihnen gebildeten Kapillaren nicht über tight junctions verfügen (*Kreuser et al., 1991*).

Durch die Einwirkung von Photonenstrahlen, z.B. im Rahmen der Ganzhirnbestrahlung, wird die Integrität der Schranke gestört, sodass ein Übertritt von Zytostatika möglich werden kann (*Stemmler et al., 2007*).

#### **1.5.4 Klinik und Bildgebung**

In den meisten Fällen verursachen Hirnmetastasen neurologische Symptome. Dazu gehören in absteigender Häufigkeit Kopfschmerz, Hemiparese, organisches Psychosyndrom, Krampfanfälle, Hirnnervenparesen oder Hirndruckzeichen (*S2-Leitlinie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 2011*).

Zu den zur Diagnostik angewandten bildgebenden Verfahren gehören die Kontrastmittel-gestützte kraniale Computertomografie (cCT) und Magnetresonanztomografie (cMRT). Untersuchungen haben gezeigt, dass die MRT der CT bei der Detektion zerebraler Metastasen überlegen ist. Sie erfasst kleinere Läsionen, folglich eine höhere Anzahl an Metastasen und bildet eine Meningeosis carcinomatosa besser ab als die CT (*Schellinger et al., 1999*). Es werden bevorzugt T1-gewichtete MRT-Aufnahmen nach erhöhter Gadolinium-Applikation angefertigt (*van Diek et al., 1997; Grosu et al. 2007*).

#### **1.5.6 Therapieoptionen**

Strahlentherapeutische und operative Maßnahmen stehen im Mittelpunkt der Behandlung zerebraler Metastasen.

Beim Mammakarzinom unterscheiden sich gemäß der Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (*Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012*) die therapeutischen Optionen vor allem anhand der Anzahl der Hirnmetastasen. Neben der Neurochirurgie stellen die stereotaktische Einzelbestrahlung (Radiochirurgie) und die fraktionierte Bestrahlung Behandlungsmöglichkeiten für eine isolierte Hirnmetastase dar.

Das Verfahren der Radiochirurgie leitet sich von den stereotaktischen Operationsverfahren aus der Neurochirurgie ab. Über ein externes Koordinatensystem



wird gestützt durch eine Bildgebung (CT oder MRT) die genaue Lokalisation der Metastase im Gehirn verifiziert und anschließend eine bestimmte Dosis an Photonenstrahlung an die exakt ermittelte Stelle in einer Sitzung appliziert.

Bei Vorliegen multipler Hirnmetastasen ist die Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung indiziert. Zusätzlich kann bei Vorhandensein eines meningealen Befalles eine intrathekale Chemotherapie erwogen werden. Welches Therapieregime gewählt wird, ist ebenso vom klinischen Zustand der Patientin wie von der Kontrolle der extrazerebralen Erkrankung abhängig.

### 1.5.7 RPA-Prognoseklassen

Mit Hilfe der rekursiven Partitionierungsanalyse (RPA) wurden ausgehend von Studien der RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) für Patienten mit Hirnmetastasen Prognoseklassen für das Überleben ermittelt. Diese erlauben eine Bewertung bestehender oder zukünftiger Therapiekonzepte (*Gaspar et al., 1997*).

Tab.1.3: RPA-Prognoseklassen nach Gaspar et al., 1997 (KI Karnofsky-Index)

Klasse	Prognosefaktor	Medianes Überleben (Monate)
1	Alter < 65 Jahre, KI $\geq$ 70%, kontrolliertes Primum, keine extrakraniellen Metastasen	7,1
2	Alter $\geq$ 65, unkontrolliertes Primum, extrakranielle Metastasen	4,2
3	KI < 70%	2,3

## **2 Zielstellung**

Es stellt sich nach den Überlegungen der Einleitung folgende Frage: Welche Ziele erreicht die Strahlentherapie des zerebral metastasierten Mammakarzinoms im Kontext von moderner Lokalthherapie, moderner Systemtherapie und neuen Prognosefaktoren? Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung dieser Frage unter Berücksichtigung der erhobenen und nachfolgend dargestellten Daten sowie der gegenwärtigen Studienlage.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Es wurde eine retrospektive Analyse von 86 konsekutiven Patientinnen durchgeführt, die in der Zeit von September 2000 bis Juli 2010 aufgrund von Hirnmetastasen bei metastasiertem Mammakarzinom in der Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bestrahlt worden sind.

Zunächst erfolgte die Ausarbeitung eines Auswertungsbogens, der alle Parameter enthielt, welche in die vorliegende Studie aufgenommen werden sollten (siehe Anhang).

Die Erfassung der Patientinnen erfolgte mittels der an der genannten Klinik verwendeten Computersoftware Lantis, sowie durch die Zuhilfenahme der archivierten Bestrahlungspläne der Jahre 2000 bis 2010. Anschließend wurden die klinischen Daten durch Akteneinsicht in die Krankenakten der ermittelten Patientinnen gewonnen. Datenlücken konnten zum Teil durch Nachfrage bei zuletzt betreuenden Krankenhäusern oder Arztpraxen der Patientinnen geschlossen werden. Durch direkte Anfrage bei den jeweiligen Einwohnermeldeämtern wurde die Information über den Überlebensstatus der Patientinnen ermittelt.

Aus den Krankenakten wurden neben Daten zur Person, Informationen zum Primärtumor (Datum der histologischen Diagnose, Histologie, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, TNM-Stadium, operative Therapie, systemische Therapie und Strahlentherapie) erfasst. Ebenso kamen Informationen über Rezidivtumoren und deren operative sowie radioonkologische Behandlung zur Dokumentation. Weiterhin wurden Angaben zur zerebralen Metastasierung in die Datenerhebung aufgenommen. Dies implizierte das Datum der Diagnose der Hirnmetastasen, deren Lokalisation, Anzahl und Durchmesser sowie das diagnostische Verfahren, mit dem die Diagnosestellung erfolgte. Es wurden zudem Informationen über die Therapie der Hirnmetastasen mit Schwerpunkt der Strahlentherapie und über die Durchführung einer zerebralen Schnittbildgebung nach Ende der Radiatio der Hirnmetastasen gewonnen. Letzteres erfolgte einerseits über dokumentierte Untersuchungsbefunde in den Krankenakten und andererseits mit Hilfe der digitalen Datenbank PACS (*Picture Archiving and Communication System*), in der unter anderem sämtliche radiologischen Untersuchungen behandelter Patienten gespeichert sind. Ebenfalls Gegenstand der Datenerfassung waren Daten über weitere Fernmetastasen, vor allem deren Diagnosedatum und Lokalisation.

### 3.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden zunächst mithilfe des Programmes *Microsoft Excel* dokumentiert und später unter Nutzung des Statistikprogrammes SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, Version 19) ausgewertet. Unter Verwendung der deskriptiven Statistik und der explorativen Datenanalyse wurden Informationen über Mittelwerte, Mediane, Minima, Maxima und Standardabweichungen einzelner Variablen gewonnen sowie Häufigkeiten bestimmt. Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten für das Überleben nach Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen in Abhängigkeit der potentiellen Einflussfaktoren erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse. Das Überleben wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen und dem Tod der Patientin. Bei fehlender Dokumentation des Todeszeitpunktes wurde die Zeitspanne zwischen Beginn der zerebralen Radiotherapie und dem bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (Juli 2010) zuletzt detektierten Eintrag in der Krankenakte, dem klinikeigenen Computersystem beziehungsweise durch die Einwohnermeldeämter ermittelten Überlebensstatus verwendet. Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen wurden mit Hilfe des *log-Rank*-Tests auf Signifikanz geprüft. Zum Ausschluss möglicher Störgrößen wurden multivariate Analysen mit dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Als statistisch signifikant galten ermittelte Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als fünf Prozent ( $p < 0,05$ ) sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Betrachtungsweise.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

#### 4.1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen betrug im Patientenkollektiv 57,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 26, die Älteste 81 Jahre alt (Abbildung 3.1).

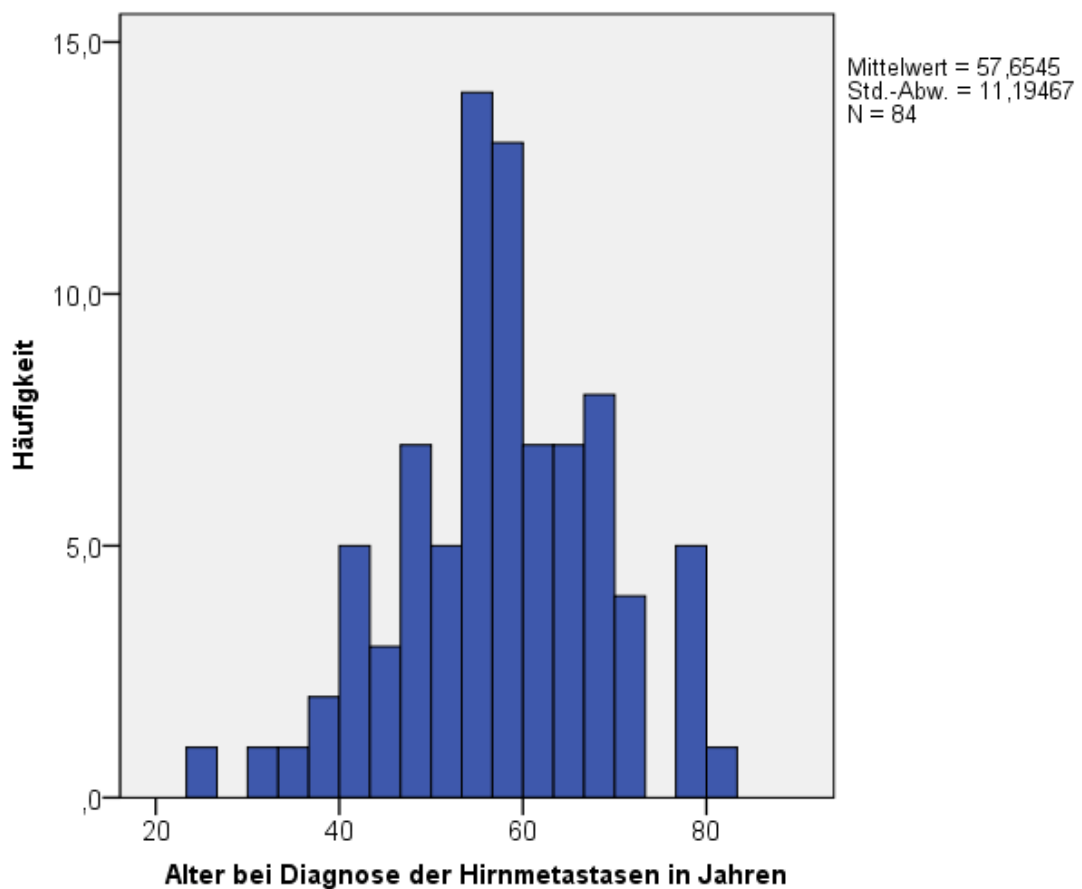


Abb. 4.1: Histogramm Altersverteilung

#### 4.1.2 Eigenschaften der Tumorerkrankung

##### Charakteristika des Primärtumors

###### Histologie

Der Primärtumor zeigte in 67% der Fälle eine duktale Histologie, in 7% ein gemischtes histologisches Bild aus duktalem und anderen nicht-duktalem Anteilen. 13% der

Primärtumoren wiesen eine nicht duktale Histologie auf, darunter waren lobuläre, tubuläre, muzinöse und papilläre Formen vertreten.

#### Hormonrezeptor- und HER2/neu-Status

Bei 39 Patientinnen diagnostizierte man einen hormonrezeptornegativen, bei 38 Patientinnen einen hormonrezeptorpositiven Primärtumor. Die Positivität des Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus wurde mithilfe des Immunreaktiven Scores (IRS) nach REMMELE und STEGNER (*Regierer und Possinger, 2005*) festgelegt. Dieser erlaubt eine Quantifizierung eben genannter Hormonrezeptoren auf der Oberfläche von Mammakarzinomzellen. Als hormonrezeptorpositiv galt ein Immunreaktiver Score von mehr als zwei, hormonrezeptornegativ waren alle Primärtumoren mit einem Score von null bis einschließlich zwei. Bei fehlender Dokumentation des Immunreaktiven Scores erfolgte die Feststellung des Hormonrezeptorstatus aus dem pathologischen Befund. 27 Patientinnen hatten einen östrogen- und progesteronrezeptorpositiven Primärtumor. Bei neun Patientinnen wurde ein nur östrogenrezeptorpositiver und bei zwei Patientinnen ein ausschließlich progesteronrezeptorpositiver Ersttumor diagnostiziert. Das Vorhandensein des Wachstumsfaktorrezeptors HER2/neu sowohl auf dem Primärtumor als auch auf Rezidivtumoren oder Metastasen wurde ebenfalls an Hand der pathologischen Befunde herausgestellt (Tabelle 4.1).

Tab. 4.1: HER2/neu-Status (Abk. P Primärtumor, R Rezidiv, M Metastase, g gesamt, \*bei 12 Patientinnen fehlende Information zum HER2/neu-Status)

	<b>HER2-/neu-positiv</b>		<b>HER2-/neu-negativ</b>	
	Patientenzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Patientenzahl (n)	Relativer Anteil (%)
P	29	33,7	37	43,0
R	3	3,5	2	2,3
M	3	3,5	0	0
g*	35	40,7	39	45,3

Die Untergruppen Primärtumor, Rezidiv und Metastase der Tabelle 3.1 wurden aus Gründen der Vergleichbarkeit im Ergebnisteil zu einer Gruppe zusammengefasst. Auf diese Art und Weise entstand eine neue Variable mit Namen „jeglicher HER2/neu-Status“, das heißt alle folgenden Untersuchungen zum HER2/neu-Status vergleichen die Gruppen HER2/neu-positive Tumorerkrankung bestehend aus 35 Patientinnen und HER2/neu-negative Tumorerkrankung, der 39 Patientinnen angehören.

#### TNM- und G-Stadium des Primärtumors

Im Patientenkollektiv wiesen 20 Patientinnen einen Primärtumor im Stadium T1, das heißt mit einer Tumorgöße kleiner als zwei Zentimeter auf, bei 32 Patientinnen wurde ein Ersttumor einer Größe zwischen zwei und fünf Zentimetern (T2) diagnostiziert. Ein Primum einer Größe von mehr als fünf Zentimetern (T3) wurde bei neun Patientinnen festgestellt. 19 Patientinnen hatten bei Primärdiagnose einen die Brustwand beziehungsweise Haut infiltrierenden Tumor im Stadium T4.

28 Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Primärdiagnose keinen tumorbefallenen Lymphknoten (N0), 40 Patientinnen befanden sich im Stadium N1, das heißt wiesen ein bis drei beweglich axilläre tumorpositive Lymphknoten auf. Einen Lymphknotenbefall mit vier bis neun fixiert axillären Lymphknoten (N2) hatten vier Patientinnen und bei fünf Patientinnen wurden mehr als zehn axilläre beziehungsweise infraclaviculäre oder supraclaviculäre tumorbefallene Lymphknoten (N3) diagnostiziert. Eine zum Diagnosezeitpunkt des Primums bestehende Fernmetastasierung (M1) bestand bei 21 Patientinnen, bei 50 Patientinnen konnten keine Fernmetastasen nachgewiesen werden (M0) (*Wittekind und Meyer, 2010*).

Zwei Patientinnen hatten bei Primärdiagnose einen hochdifferenzierten Ersttumor im Stadium G1, bei 22 Patientinnen wurde ein Tumor mit mittelgradiger Differenzierung (G2) und bei 40 Patientinnen ein wenig differenzierter Primärtumor im Stadium G3 nachgewiesen (*Riede et al., 1999*) (Tabelle 4.2).

Tab. 4.2: TNM- und G-Stadium des Primärtumors bei Erstdiagnose

<b>Tumorcharakteristikum</b>	<b>Patientenzahl (n)</b>	<b>Relativer Anteil (%)</b>
T1	20	23,3
T2	32	37,2
T3	9	10,5
T4	19	22,1
Tx	2	2,3
fehlend	4	4,7
N0	28	32,6
N1	40	46,5
N2	4	4,7
N3	5	5,8
Nx	5	5,8
fehlend	4	4,7
M0	50	58,1
M1	21	24,4
Mx	11	12,8
fehlend	4	4,7
G1	2	2,3
G2	33	38,4
G3	40	46,5
Gx	7	8,1
fehlend	4	4,7



## **Fernmetastasen**

Unter die Rubrik Fernmetastasen zählten alle im Laufe der Tumorerkrankung aufgetretenen Metastasen. Die mediane Dauer bis zum Auftreten von Fernmetastasen gemessen vom Datum der Primärdiagnose betrug 17,73 Monate (0 – 391,03). Die Lokalisationen der Fernmetastasen wurden in vier Gruppen aufgeteilt: Knochen, Leber, Lunge, andere. Hirnmetastasen wurden separat erfasst. 21 Patientinnen zeigten eine Fernmetastasierung in nur eines der eben genannten Kompartimente. Bei 56 Patientinnen fand man eine kombinierte Metastasierung in mehrere Organe und den Knochen. Sechs Patientinnen wiesen ausschließlich Hirnmetastasen auf und bei drei Patientinnen war eine Information über weitere Lokalisationen der Fernmetastasierung nicht verfügbar. Um eine Vergleichbarkeit zu erreichen, erfolgte die Einteilung der Lokalisation der Fernmetastasen in folgende Gruppen (Hirnmetastasen ausgespart): Patientinnen ohne viszerale Fernmetastasen oder nur mit Knochenmetastasen, dieser Gruppe gehörten 13 Patientinnen an. Die zweite Gruppe beinhaltet 70 Patientinnen, bei denen Knochenmetastasen und viszerale Metastasen oder ausschließlich viszerale Metastasen festgestellt wurden.

## **Hirnmetastasen**

### Diagnose, Anzahl und Größe der Hirnmetastasen

Die Diagnose der Hirnmetastasen wurde bei 29% der Patientinnen unter Verwendung der Computertomographie und in 64% der Fälle mittels Magnetresonanztomographie gestellt. Vom Datum der Primärdiagnose des Mammakarzinoms bis zum Auftreten der Hirnmetastasen vergingen im Median 33,4 Monate (0 - 391,03).

20 Patientinnen zeigten einen cerebralen Befall mit  $\leq 3$  Hirnmetastasen, bei 55 Patientinnen wurden mehr als drei Hirnmetastasen diagnostiziert. Bei elf Patientinnen war eine Information über die Anzahl der Hirnmetastasen nicht verfügbar. Der Durchmesser der größten Hirnmetastase betrug im Mittel 20 Millimeter bei einer Standardabweichung von  $\pm 13$  Millimetern (Tabelle 4.3). Bei 34 Patientinnen war der Durchmesser der größten Hirnmetastase 20 Millimeter oder kleiner, während die größte Hirnmetastase bei 22 Patientinnen mehr als 20 Millimeter im Durchmesser maß.

Tab. 4.3: Durchmesser der größten Hirnmetastase

Durchmesser (mm)	Patientenzahl (n)	Relativer Anteil (%)
0 bis 10	16	18,6
11 bis 20	18	20,9
21 bis 30	13	15,1
31 bis 40	5	5,8
41 bis 50	3	3,5
51 bis 60	1	1,2
fehlend	30	34,9
gesamt	86	100

#### Therapie der Hirnmetastasen

Fünf Patientinnen wurden einer primären Resektion der Hirnmetastasen zugeführt, bei einer Patientin biopsierte man einen zerebralen Herd. Die Radiotherapie der Hirnmetastasen umfasste für alle Patientinnen eine Ganzhirnbestrahlung mit einer medianen Gesamtdosis von 36 Gy (3-46 Gy). Dabei erhielten 29% der Patientinnen eine Ganzhirnbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30 Gy, 47% mit 36 Gy und 6% der Patientinnen wurden mit einer Gesamtdosis von 40 Gy bestrahlt. Zusätzlich umfasste die Strahlentherapie der Hirnmetastasen bei 19 Patientinnen einen Boost nach Ganzhirnbestrahlung (Tabelle 4.4). Die mediane Gesamtdosis des fraktionierten Boosts betrug 18 Gy (6-30 Gy). Dabei wurden sowohl einzelne Metastasen im Hirnparenchym, als auch größere Zielvolumina, wie die hintere Schädelgrube fraktioniert bestrahlt. Bei der Durchführung des einzeitigen Boosts kamen Bestrahlungsdosen von fünf Gy und 17 Gy zum Einsatz.

53% der Patientinnen erhielten nach Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen eine systemische Therapie mittels Chemotherapie, Hormontherapie oder Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Dabei wurde 20 Patientinnen eine alleinige Chemotherapie verabreicht, während 18 Patientinnen eine Chemotherapie in

Kombination mit einer Hormontherapie oder Trastuzumab-Therapie oder beiden bekamen. Die am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika waren Medikamente aus der Gruppe der Taxane (fünf Patientinnen Docetaxel, zehn Patientinnen Paclitaxel), sowie Capecitabin oder Kombinationen dieser zwei Wirkstoffe. 12 Patientinnen erhielten eine Hormontherapie, sieben davon mit einem Aromatasehemmer. Mit Trastuzumab wurden nach Beginn der Radiatio der Hirnmetastasen 17 Patientinnen behandelt.

Tabelle 4.4: Boost nach Ganzhirnbestrahlung

<b>Boost</b>	<b>Patientenzahl (n)</b>	<b>Relativer Anteil (%)</b>
einzeitig	1	5
fraktioniert	15	79
einzeitig und fraktioniert	3	16
gesamt	19	100

## 4.2 Überlebenszeitanalysen

Sämtliche Überlebenszeitanalysen beziehen sich auf das Überleben ab Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen.

### Überleben des Gesamtkollektivs

Das Überleben nach Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen betrug im Gesamtkollektiv im Median 4,14 Monate (0,10 – 88,25) (Abbildung 4.2).

### Todesursachen

Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes im Juli 2010 waren 79 Patientinnen verstorben, sieben waren am Leben. Bei 66 Patientinnen wurde als Todesursache das metastasierte Mammakarzinom dokumentiert. Sechs Patientinnen starben an einer anderen Todesursache, darunter waren vier Patientinnen, die an einer Pneumonie oder Lungenembolie mit respiratorischer Insuffizienz starben. Weiterhin kam eine

Patientin durch ein Leberversagen und eine Patientin durch einen Herz-Kreislauf-Stillstand zu Tode. Bei sieben Patientinnen war eine Information über die Todesursache nicht verfügbar.

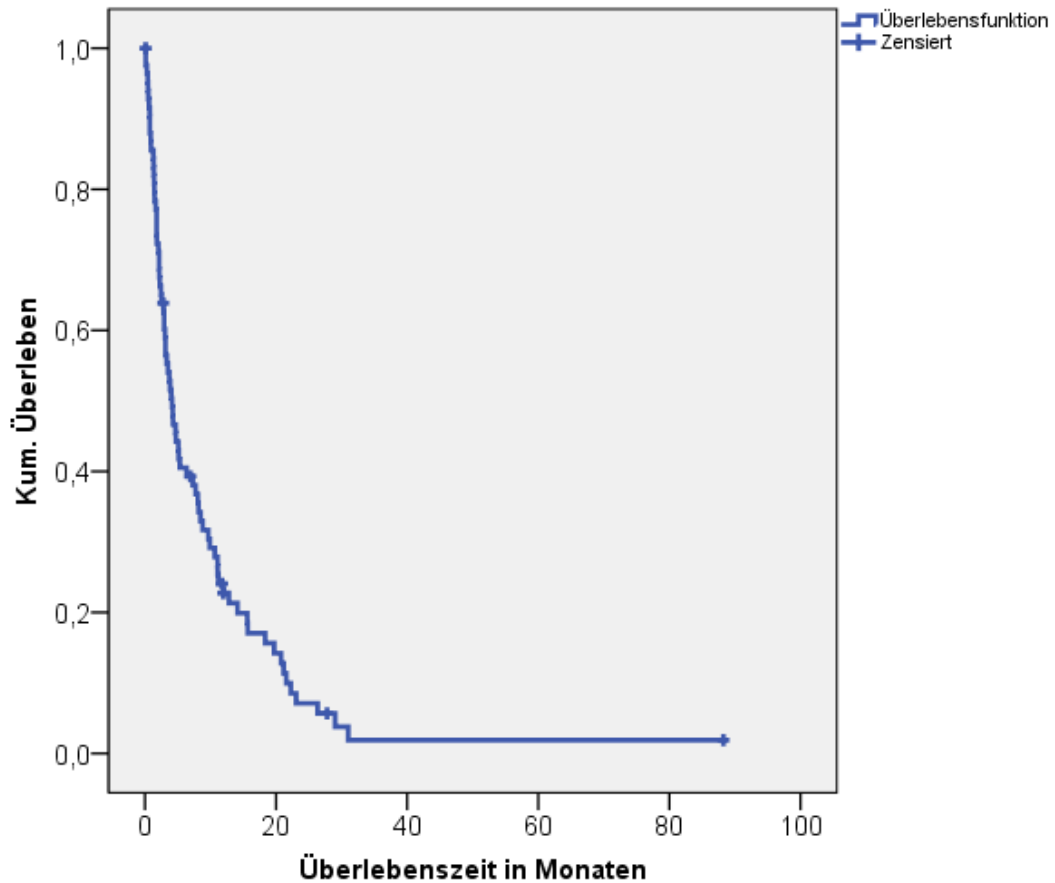


Abb. 4.2: Überleben des Gesamtkollektivs nach Beginn der Radiatio der Hirnmetastasen

#### 4.2.1 Patientenbezogene Prognosefaktoren

##### Alter

Das mediane Alter bei Beginn der Radiatio der Hirnmetastasen betrug 57,96 Jahre. Patientinnen, die 57,96 Jahre oder jünger waren, überlebten im Median 4,0 Monate, während Patientinnen, die bei Beginn der Hirnbestrahlung älter als 57,96 Jahre waren 4,14 Monate überlebten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant,  $p=0,6$ . Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte kein Einfluss des Alters auf das Überleben festgestellt werden.

## 4.2.2 Tumorbezogene Prognosefaktoren

### TNM-und G-Stadium des Primärtumors

#### T-Stadium

Patientinnen mit einem Primärtumor im initialen Stadium T1 überlebten im Median 3,8 Monate, im Stadium T2 3,1 Monate, im Stadium T3 2,5 Monate und im Stadium T4 4,7 Monate. Die makroskopische Ausbreitung des Primärtumors hat keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben nach Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen,  $p = 0,6$ .

#### N-Stadium

Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen mit initial lymphonodal negativem Mammakarzinom betrug 3,3 Monate, während Patientinnen mit tumorbefallenen Lymphknoten im Median 3,7 (N1), 2,9 (N2) und 4,3 (N3) Monate überlebten. Ein Einfluss des Lymphknotenstatus auf das Überleben konnte im vorliegenden Kollektiv nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,5$ ).

#### M-Stadium

Die Untersuchung des Vorhandenseins von Fernmetastasen bei Diagnosestellung ergab ebenfalls keinen Einfluss auf das Überleben nach Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen. Bei Patientinnen ohne Nachweis von Fernmetastasen betrug das mediane Überleben 3,8 Monate versus 7,7 Monate bei Patientinnen mit Vorhandensein von Fernmetastasen, ( $p = 0,3$ ).

#### G-Stadium

Probandinnen mit hoch- oder mäßig differenziertem Mammakarzinom (G1, G2) überlebten im Median 6,3 Monate, während das Überleben bei schlecht differenziertem Primum 3,5 Monate betrug. Dieser Unterschied ist nicht signifikant,  $p = 0,25$ . Es konnte kein Einfluss auf das Überleben detektiert werden.

### Histologie des Primärtumors

Patientinnen mit einem duktalem Mammakarzinom zeigten eine mediane Überlebenszeit von 4,1 Monaten, bei Vorliegen von gemischt duktalem oder gänzlich anderen Histologien betrug das Überleben 5,3 Monate ( $p = 0,8$ ). Das Überleben wird in der vorliegenden Studie nicht von der Histologie des Primärtumors beeinflusst.

### Hormonrezeptorstatus des Primärtumors

Die mediane Überlebenszeit bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus betrug 4,2, bei negativem Hormonrezeptorstatus 4,1 Monate ( $p = 0,7$ ). Als hormonrezeptorpositiv galten Patientinnen mit positivem Östrogen- oder Progesteronrezeptorstatus oder beidem. Es liegt kein statistisch nachweisbarer Einfluss auf das Überleben vor.

### HER2/neu-Status

Die Untersuchung des HER2/neu-Status ergab, dass Patientinnen mit HER2/neu-positiver Tumorerkrankung im Median 7,7 Monate überlebten, während Patientinnen mit HER2/neu-negativem Mammakarzinom 3,8 Monate am Leben waren. Dieser Unterschied zeigte eine Tendenz, ist aber nicht signifikant ( $p = 0,3$ ) und damit ohne signifikanten Einfluss auf das Überleben (Abbildung 4.3).

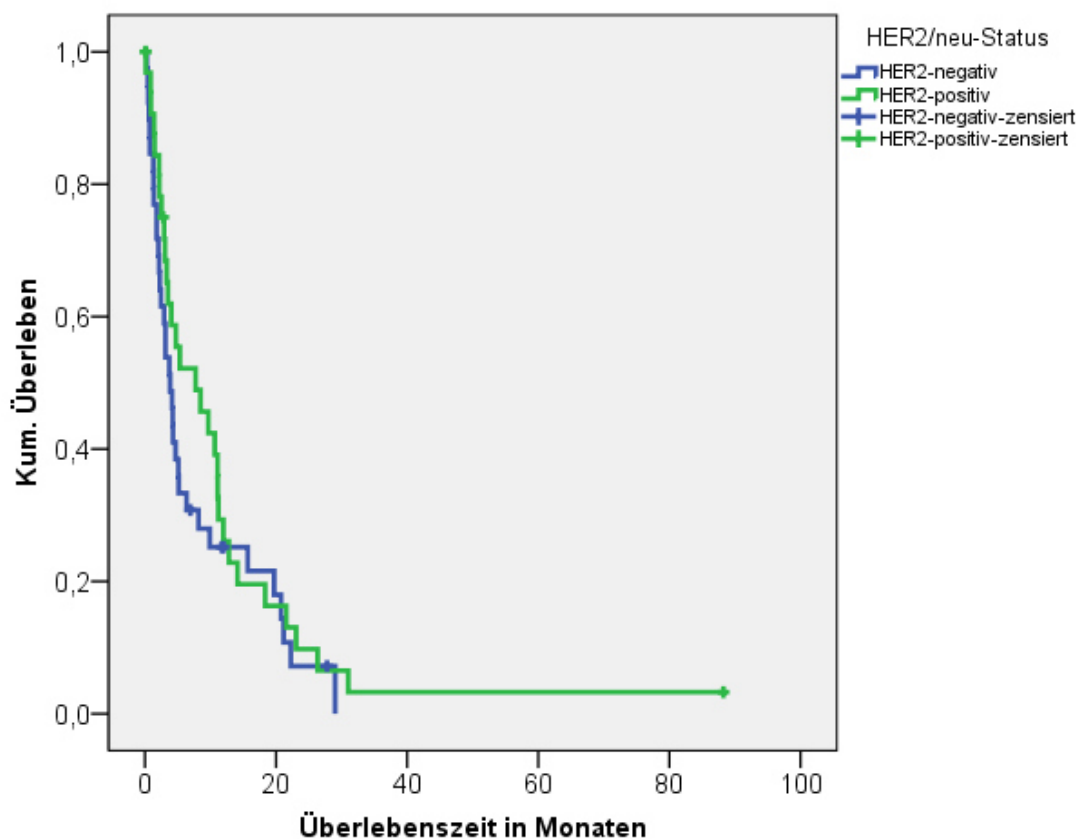


Abb. 4.3: Überleben in Abhängigkeit vom HER2/neu-Status

### Lokalisation der Fernmetastasen im Beobachtungszeitraum

Als weitere potentielle Einflussgröße wurde untersucht, ob das Vorhandensein von viszerale Metastasen einen Einfluss auf das Überleben hat. Patientinnen, die keine Fernmetastasen oder nur Knochenmetastasen aufwiesen, überlebten im Median 4,1 Monate. In der zweiten Gruppe befanden sich Patientinnen, die Knochenmetastasen und viszerale Metastasen oder ausschließlich viszerale Metastasen hatten. Hier betrug die Überlebenszeit 4,0 Monate ( $p = 0,4$ ). Die Lokalisation der Fernmetastasen hat keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf das Überleben.

### 4.2.3 Hirnmetastasenbezogene Prognosefaktoren

#### Anzahl der Hirnmetastasen

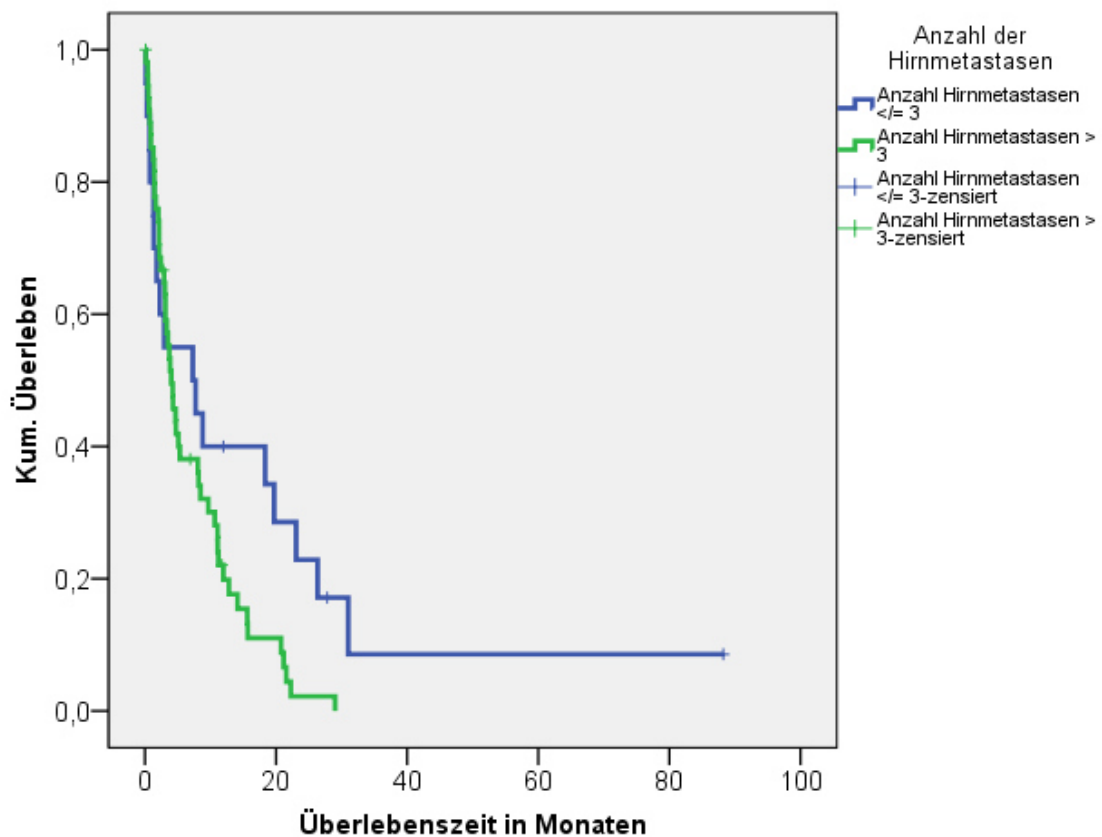


Abb. 4.4: Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Hirnmetastasen

Bei der Untersuchung der Anzahl der Hirnmetastasen erfolgte die Aufteilung des Kollektivs in zwei Gruppen. Patientinnen, bei denen drei oder weniger Hirnmetastasen diagnostiziert wurden, lebten nach Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen im

Median 7,3 Monate. Bei Vorhandensein von mehr als drei Hirnmetastasen betrug das Überleben 4,0 Monate ( $p = 0,05$ ) (Abbildung 4.4). Folglich liegt in der univariaten Betrachtungsweise eine Tendenz bezüglich des Einflusses auf das Überleben vor

#### Durchmesser der größten Hirnmetastase

Patientinnen, deren größte Hirnmetastase 20 Millimeter oder weniger groß war, überlebten im Median 4,0 Monate. 4,2 Monate betrug das mediane Überleben bei Patientinnen mit einem Durchmesser der größten Hirnmetastase von mehr als 20 Millimetern. Dieser ermittelte Unterschied der Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Durchmesser der größten Hirnmetastase ist nicht signifikant,  $p = 0,5$ .

### **4.2.4 Therapiebezogene Prognosefaktoren**

#### Operation der Hirnmetastasen

Bei sechs Patientinnen wurde eine operative Therapie der Hirnmetastasen durchgeführt. Dazu zählten die neurochirurgischen Eingriffe Resektion und Biopsie. Das mediane Überleben in dieser Gruppe betrug 26, 35 Monate. Patientinnen, die keiner chirurgischen Therapie zugeführt wurden, überlebten hingegen im Median 4,0 Monate. Dieser Unterschied ist in der univariaten Analyse signifikant,  $p = 0,001$

#### Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung

Weiterhin wurde die Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung als potentielle Einflussgröße auf das Überleben untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass Patientinnen, die mit einer Gesamtdosis  $\leq 35$  Gy behandelt wurden im Median 2,2 Monate lebten, während Patientinnen, die eine Gesamtdosis von  $> 35$  Gy erhielten, ein medianes Überleben von 8,5 Monaten hatten. Auch dieser Unterschied ist univariat betrachtet signifikant,  $p = 0,001$  (Abbildung 4.5).



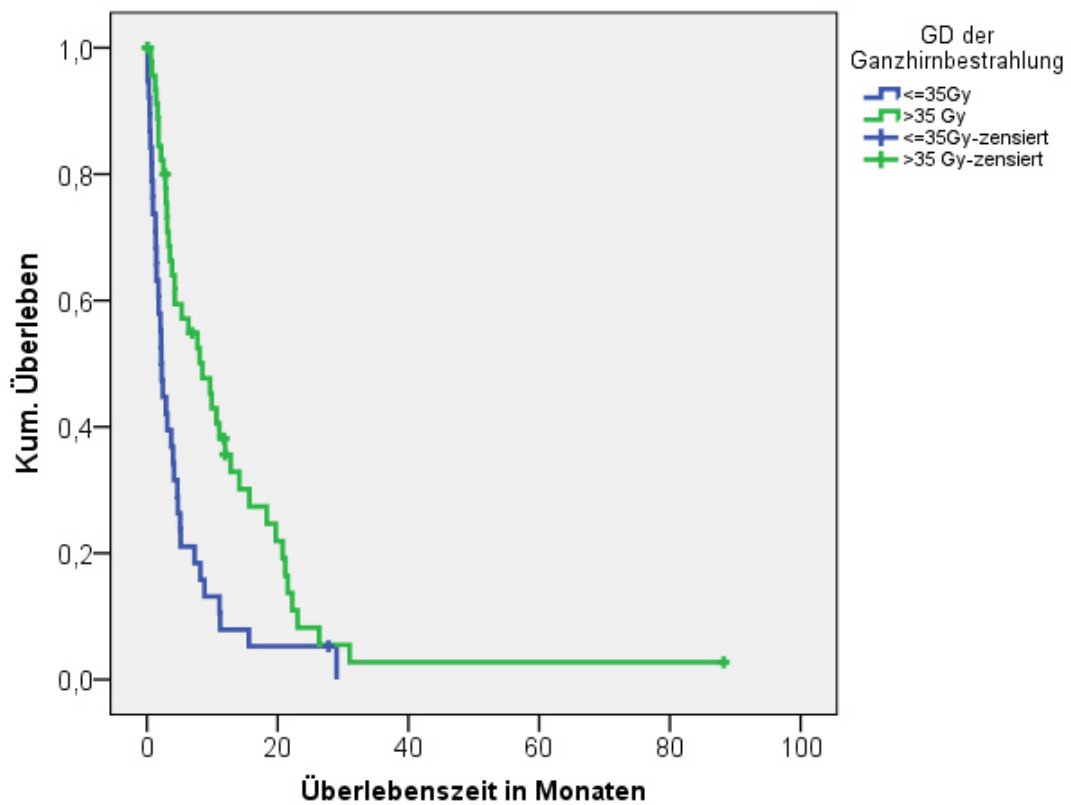


Abb. 4.5: Überleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung

#### Boost nach Ganzhirnbestrahlung

19 Patientinnen wurden nach der Durchführung der Ganzhirnbestrahlung mit einem Boost behandelt. In dieser Subgruppe betrug das mediane Überleben 19,7 Monate. Patientinnen, die ausschließlich mit einer Ganzhirnbestrahlung ohne Boost therapiert worden sind, überlebten im Median dagegen 3,1 Monate,  $p < 0,001$  (Abbildung 4.6). Dieser Unterschied ist hoch signifikant.

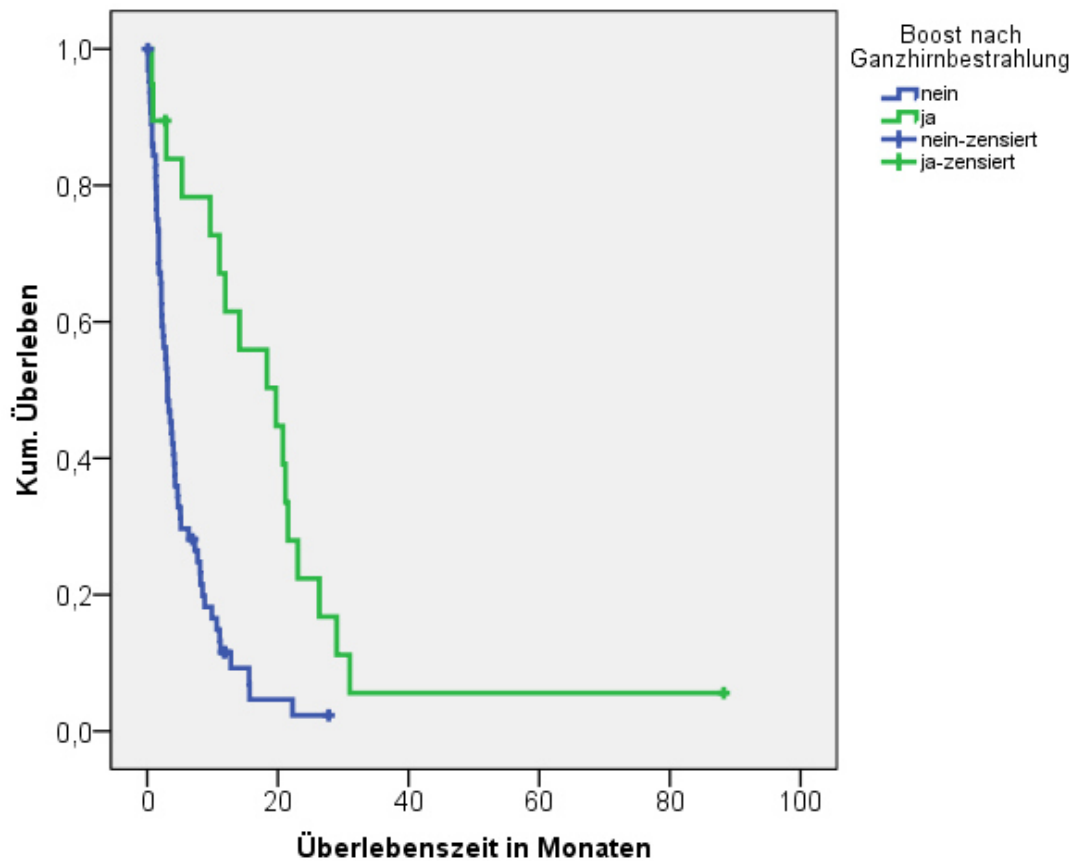


Abb. 4.6: Überleben in Abhängigkeit von der Durchführung eines Boosts nach Ganzhirnbestrahlung

#### Therapie mit Trastuzumab

Während des Bestrahlungszeitraumes der Hirnmetastasen wurden 17 von 35 HER2/neu-positiven Patientinnen mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) behandelt. Die Therapie wurde entweder als Monotherapie oder in Kombination mit systemischen Chemotherapeutika durchgeführt. Patientinnen, die nach Beginn der Radiatio eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab erhielten, lebten im Median 9,7 Monate. Patientinnen, die ebenfalls eine HER2/neu-positive Tumorerkrankung hatten, deren Therapie jedoch ohne Trastuzumab verlief, überlebten im Median 3,5 Monate. Das mediane Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit HER2/neu-negativer Tumorerkrankung und ergo ohne Behandlung mit Herceptin® betrug 3,8 Monate,  $p = 0,26$  (Abbildung 4.7). In dieser Untersuchung war der

Unterschied in den Überlebenszeiten oben genannter Gruppen in Abhängigkeit von der Herceptintherapie nicht signifikant.

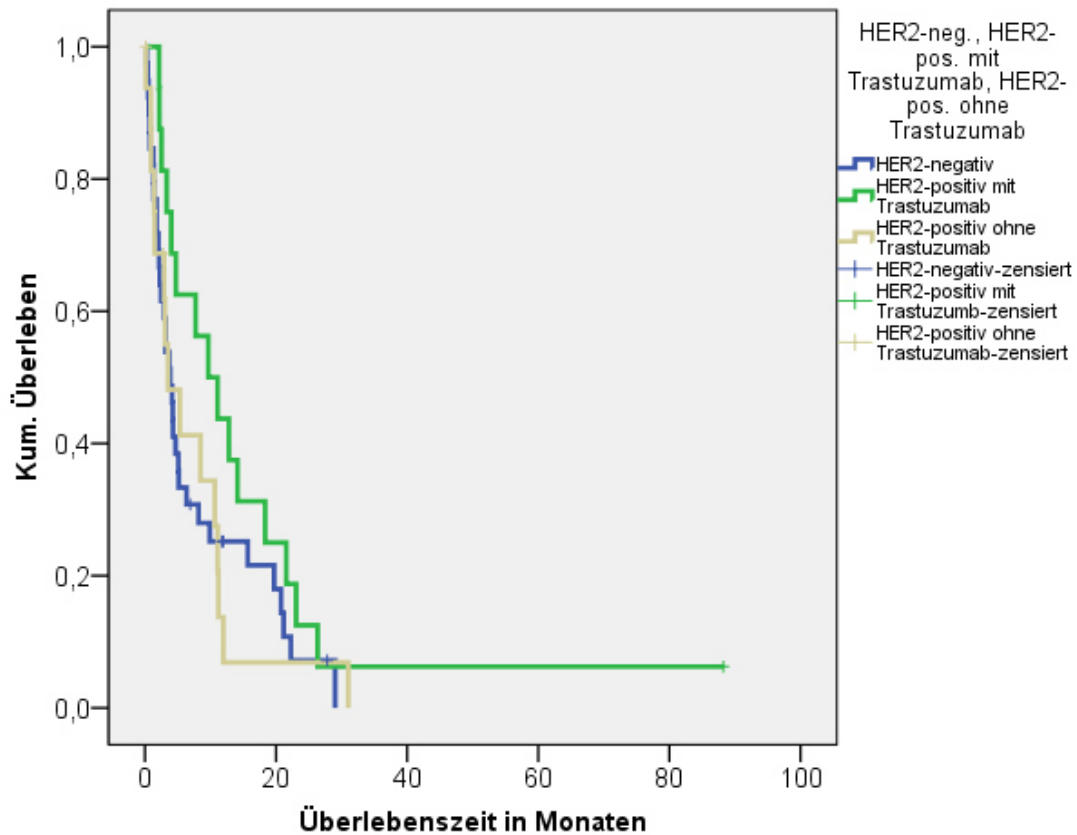


Abb. 4.7: Überleben in Abhängigkeit der Therapie mittels Trastuzumab

#### Therapie mit Chemotherapie

Eine systemische Behandlung mittels Chemotherapie ab Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen, entweder als alleinige Chemotherapie oder in Kombination, wurde bei 38 Patientinnen durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab in dieser Gruppe eine mediane Überlebenszeit von 2,1 Monaten. Patientinnen, die nach Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen keine Chemotherapie erhielten, überlebten im Median 1,3 Monate. Dieser Unterschied zeigt eine Tendenz bezüglich des Einflusses auf das Überleben,  $p = 0,05$ .

Tab. 4.5: Ergebnisse der univariaten Analysen (Kaplan-Meier-Analyse) (\* 1 keine Fernmetastasen oder nur Knochenmetastasen, 2 Knochenmetastasen und viszerale Metastasen oder nur viszerale Metastasen)

Variable		Patientenzahl (n)	Überleben (Monate)	p
Alter (Jahre)	≤ 57,96	42	4,0	0,592
	> 57,96	42	4,1	
T	1	19	3,8	0,642
	2	32	3,1	
	3	9	2,5	
	4	18	4,7	
N	0	28	3,3	0,468
	1	38	3,7	
	2	4	2,9	
	3	5	4,3	
M	0	49	3,8	0,265
	1	21	7,7	
G	1/2	34	6,3	0,250
	3	39	3,5	
Histologie	duktal	56	4,1	0,816
	andere	17	5,3	
Hormon- rezeptorstatus	pos	37	4,2	0,683
	neg	38	4,1	

Fortsetzung Tab. 4.5

Variable		Patientenzahl (n)	Überleben (Monate)	p
HER2/neu	pos	33	7,7	0,317
	neg	39	3,8	
Ort FM*	1	12	4,1	0,394
	2	69	4,0	
Anzahl HM	≤ 3	20	7,3	0,050
	> 3	55	4,0	
DM der größten HM (mm)	≤ 20	32	4,0	0,521
	> 20	22	4,2	
OP	ja	6	26,3	0,003
	nein	75	4,0	
GD der WBRT (Gy)	≤ 35	38	2,2	0,001
	> 35	46	8,5	
Boost	ja	19	19,7	< 0,001
	nein	65	3,1	
Therapie mit Herceptin	ja	17	9,7	0,076
	nein	63	3,5	
Chemotherapie	ja	36	3,0	0,050
	nein	44	7,7	

### Ergebnisse der multivariaten Analysen

Unter Berücksichtigung potentieller Störgrößen zeigte sich bei der Untersuchung der Anzahl der Hirnmetastasen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,2, sodass kein signifikanter Effekt dieser Variable auf das Überleben festgestellt werden konnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die multivariate Analyse der Größen Operation der Hirnmetastasen ( $p=0,16$ ) und Chemotherapie nach Beginn der Radiotherapie der Hirnmetastasen ( $p=0,43$ ). Bei der Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung konnte zwar das Signifikanzniveau nicht erreicht werden, allerdings liegt bei einer Wahrscheinlichkeit von  $p=0,06$  möglicherweise ein Trend bezüglich des Einflusses auf das Überleben vor. Der Boost nach Ganzhirnbestrahlung blieb auch nach Einbeziehung möglicher Confounder ein signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben ( $p=0,03$ ) (Tabelle 4.6).

Tab. 4.6: Ergebnisse der multivariaten Analysen (Cox-Regression)

Variable	Log Rank	Cox-Regression
	p	p
Anzahl der Hirnmetastasen	0,05	0,2
Operation	0,003	0,16
GD der WBRT	0,001	0,06
Boost	< 0,001	0,03
Chemotherapie	0,05	0,43

### **4.3 Bildgebende Untersuchungen nach Strahlentherapie**

Bei 28 Patientinnen ist nach Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen eine Bildgebung des Kopfes dokumentiert worden. Von diesen erhielten fünf Patientinnen eine Computertomografie des Kopfes, 23 eine Magnetresonanztomografie. Die jüngsten Aufnahmen wurden im Mittel 13,97 Monate nach Ende der zerebralen

Radiatio durchgeführt. Bei fünf Patientinnen gab es keine Veränderung der Anzahl oder Größe der Hirnmetastasen im Vergleich zu vorangegangenen bildgebenden Untersuchungen vor Beginn und nach der Therapie, ihr medianes Überleben betrug 9,7 Monate. Zwölf Patientinnen zeigten einen Progress des Hirnbefalls, ein regredienter zerebraler Befund lag bei zehn Patientinnen vor. In diesen beiden Subgruppen überlebten die Patientinnen im Median 8,2 Monate (Progress) beziehungsweise 11,1 Monate (Regress).

## 5 Diskussion

Die Entwicklung von Hirnmetastasen vieler solider Tumore und im Speziellen bei Brustkrebs ist verbunden mit einer Einschränkung der Überlebenszeit. Ohne Behandlung zerebraler Fokale beträgt die Überlebenszeit einen Monat, mit symptomatischer Glukokortikosteroidtherapie in etwa zwei Monate (*S2-Leitlinie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 2011*). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer intensiven Therapie, die neben chirurgischen auch strahlentherapeutische Optionen umfasst.

Innerhalb des im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kollektivs betrug die mediane Überlebenszeit ab Beginn der zerebralen Radiatio 4,14 Monate. Dies ist im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien etwas niedriger. Hier schwanken die medianen Überlebenszeiten zwischen 4,5 (*Karam et al., 2011*) sechs (*Ogawa et al., 2008; Dawood et al., 2010*), 7,4 (*Le Scodan et al., 2011*) und zehn (*Kocher et al., 2011*) Monaten.

### 5.1 Alter

Die vorliegende Untersuchung hat keinen Zusammenhang zwischen dem Überleben von Patientinnen mit Hirnmetastasen beim Mammakarzinom und dem Alter bei Beginn der zerebralen Radiatio zeigen können. Dem gegenüber haben Melisko et al. 2008 eine mediane Überlebenszeit bei unter Fünfzigjährigen von 17,5 Monaten versus 13,0 Monate bei Patientinnen älter als 50 Jahre ( $p=0,015$ ) nachgewiesen. Andere Studien (Tabelle 5.1) ermittelten keinen signifikanten Überlebensvorteil oder allenfalls eine Tendenz bezüglich des Zusammenhanges jüngerer Lebensalter bei Diagnose der Hirnmetastasen oder Beginn der Strahlentherapie und Überlebenszeit.

### 5.2 Tumor-Stadium und Fernmetastasierung

Das initiale Tumor-Stadium (TNM- und G-Stadium) ist ein bekannter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Bei Patientinnen des in dieser Arbeit vorgestellten Kollektivs wurde kein Zusammenhang zwischen Überleben und Tumorstadium detektiert, ebenso wenig wie in den Untersuchungen von Lee et al. 2008 und Altundag et al. 2007. Hingegen wiesen Dawood et al. 2010 eine Überlebenszeit von acht Monaten bei Patientinnen mit einer Stadium- I/II/III-Erkrankung versus sechs Monate in



der Gruppe der Frauen mit einer Erkrankung im Stadium IV nach ( $p=0,01$ ). Folglich wäre zu vermuten, dass das Vorliegen von Fernmetastasen abgesehen von Hirnmetastasen die Überlebenszeit verkürzt. Die diesbezüglich hier durchgeführten Analysen konnten keinen Unterschied im Überleben zwischen Patientinnen mit viszeralen Metastasen und Frauen ohne Fernmetastasen beziehungsweise ausschließlich knöcherner Metastasierung zeigen. Kim et al. 2011 dagegen fanden einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen mit nicht-viszeraler extrakranieller Metastasierung. Die Abwesenheit viszeraler Metastasen gilt als positiver prognostischer Faktor (*Khanfir et al., 2013*).

Nicht nur die Abwesenheit von Fernmetastasen wirkt sich positiv auf das Überleben aus (*Hsu et al., 2013*). Auch die Anzahl der von einer Metastasierung betroffenen extrakraniellen Organe wird als unabhängiger prognostischer Faktor beschrieben (*Gerdan et al., 2013*).

Tab. 5.1: Auszug Literatur zu Überleben und Alter bei Diagnose Hirnmetastasen oder Alter bei Beginn Strahlentherapie der Hirnmetastasen

Studie	n	Alter : Überlebenszeit (Monate)	p
Nieder et al. 2002	113	< 50 Jahre: k.A.	0,05
		≥ 50 Jahre: k.A.	
Liu et al. 2006	48	< 50 Jahre: 10,2	0,045
		≥ 50 Jahre: 4,3	
Altundag et al. 2007	420	≤ 50 Jahre: 7,75	0,047
		> 50 Jahre: 5,85	
Dawood et al. 2010	223	< 50 Jahre: 8	0,078
		≥ 50 Jahre: 5	
Villa et al. 2011	285	< 60 Jahre: k.A.	0,97
		≥ 60 Jahre: k.A.	

### 5.3 Hormonrezeptor- und HER2-/neu-Status, Therapie mit Trastuzumab

Die Inzidenz für Hirnmetasten ist höher bei Patientinnen mit östrogenrezeptornegativer Primärerkrankung, sowie bei Nachweis eines positiven HER2/neu-Status (*Pestalozzi et al., 2006*). Ob der Hormonrezeptorbesatz auch das Überleben beeinflusst, haben zahlreiche Studien untersucht. Die in Tabelle 5.2 aufgeführten Untersuchungen haben vor allem die Subgruppen Luminal A (hormonrezeptorpositiv, HER2/neu-negativ), Luminal B (hormonrezeptorpositiv, HER2-/neu-positiv) und triple-negativ verglichen.

Tab. 5.2: Auszug Literatur zu Überleben und Hormonrezeptorbesatz (HR)/HER2-Status

Studie	n	HR-/HER2-Status	Überleben (Mo)	p
Nam et al. 2008	126	Triple-negativ	3,4	0,0113
		HR+/HER2-	4,0	
		HR+/HER2+	9,2	
		HR-/HER2+	5,0	
Melisko et al. 2008	112	HR+	19,9	0,18
		HR-	11,0	
		HER2+	23,1	0,11
		Her2-	13,3	
Kwon et al. 2010	66	ER+/HER2-	13,7	0,276
		HER2+	7,3	
		Triple-negativ	8,1	
Anders et al. 2011	119	Triple-negativ	2,88	0,002
		HR-/HER2+	14,28	
		HR+/HER2-	9,6	
		HR+/HER2+	15,24	

Fortsetzung Tab. 5.2

Studie	n	HR-/HER2-Status	Überleben (Mo)	p
Sperduto et al. 2013	865	Triple-negativ	7,3	0,01
		HR+/HER2-	10,0	
		HR+/HER2+	22,9	

Ausgenommen der Studie von Melisko et al. 2008 konnten alle eine deutliche Einschränkung des Überlebens nach Diagnose der Hirnmetastasen für triple-negative Tumorerkrankungen zeigen. Ein positiver HER2-/neu-Status scheint unter Rücksicht auf die Literaturrecherche mit einem längeren Überleben einherzugehen. Letzteres konnte im vorliegenden Patientenkollektiv zumindest tendenziell ebenfalls dargestellt werden. Es stellt sich folglich die Frage welche Gründe es für ein längeres Überleben nach Hirnmetastasenentstehung bei Patientinnen mit HER2/neu-positiver Tumorerkrankung gibt, zumal der HER2-/neu-Status per se als schlechter Prognosefaktor gilt. Eine Untersuchung von Tham et al. 2006 zum Beispiel zeigte ein längeres Überleben nach Diagnose der Hirnmetastasen bei HER2-negativen Patientinnen. Allerdings wurde diese Studie vor der Ära des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab durchgeführt. Die Literatur diskutiert an dieser Stelle das so genannte HER2-Paradigma (*Lin, Winer, 2007*). Demnach erreicht man durch die gezielte Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom mittels Trastuzumab meist in Kombination mit anderen Chemotherapeutika eine verbesserte extrazerebrale Tumorkontrolle. Auf der anderen Seite erlebt das genannte Patientenkollektiv, das ohnehin ein höheres Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen aufweist (*Gabos et al., 2006*), häufiger das Stadium des zerebralen Befalls aufgrund des längeren Überlebens unter Trastuzumab.

#### 5.4 Anzahl und Größe der Hirnmetastasen

Die Anzahl der Hirnmetastasen als potentieller prognostischer Faktor für das Überleben ist eine häufig untersuchte Größe. Es sind in der Regel längere Überlebenszeiten bei singulären Hirnmetastasen oder bei einer Anzahl von drei oder weniger dokumentiert (*Evans et al., 2004, Liu et al., 2006, Lee et al., 2008, Dawood et al., 2010, Le Scodan et al., 2011*). Man muss einräumen, dass in den genannten

Studien sowie auch in der vorliegenden Arbeit das Signifikanzniveau nicht oder nur grenzwertig (Lee et al. 2008: Überleben von Diagnose Hirnmetastasen 9,2 Monate bei singulärer Metastase, 5,3 Monate bei multipler Metastasierung, p 0,058) erreicht wurde. Darüber hinaus hat die Anzahl der Hirnmetastasen Einzug gehalten in den „Graded prognostic assessment score“ (GPA) (Tabelle 5.3). Dieser wurde als Weiterentwicklung der „Recursive partitioning analysis“ (RPA)-Klassen durch Sperduto et al. 2008 in die Literatur eingeführt. Es konnte eine gute prognostische Aussagekraft des GPA herausgestellt werden mit bester Prognose für Patienten mit vier Punkten. Somit kann der Anzahl der zerebralen Metastasen eine Bedeutung für das Überleben zugesprochen werden. Allerdings ist zu postulieren, dass dieser Einfluss von anderen einwirkenden Größen auf das Überleben mitbestimmt wird.

Tab. 5.3: GPA nach Sperduto et al., 2008

	Score		
	0	0,5	1
Alter	> 60	50-59	< 50
KPS	< 70	70-80	90-100
Anzahl Hirnmetastasen	> 3	2-3	1
Extrakranielle Metastasen	vorhanden	-	nicht vorhanden

Sperduto et al. publizierten weiterführend 2010 die Weiterentwicklung des GPA-Scores. Er wurde auf Hirnmetastasen verschiedener Tumorentitäten angewendet. Bezüglich des Mammakarzinoms zeigte sich, dass einzig der Karnofsky-Index ein signifikanter Prognosefaktor blieb. Dies führte zu einer vertiefenden Untersuchung von 400 Patientinnen mit zerebral metastasiertem Mammakarzinom. Hier konnten neben dem Karnofsky-Index auch der HER2/neu-Status sowie Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus und deren Interaktion als Prognosefaktor identifiziert werden. Das Alter war einzig bei der rekursiven Partitionierungsanalyse bei einem

Karnofsky-Index zwischen 60 und 80 % ein signifikanter Prognosefaktor (*Sperduto et al., 2012*).

In der hier durchgeführten Analyse konnte kein Einfluss der Größe der Hirnmetastasen auf das Überleben festgestellt werden. Diese Variable scheint unter Rücksichtnahme auf die Literatur eng mit lokalen Therapieverfahren und deren Folgen auf die lokale Kontrolle der zerebralen Foliae assoziiert zu sein. In einer Studie von Hartford et al. 2013 wurden Patienten mit Hirnmetastasen verschiedener Tumorentitäten einer Resektion und darauf folgender stereotaktischer Radiochirurgie zugeführt. Es wurde gezeigt, dass die lokale Zwei-Jahres-Kontrollrate bei Metastasen kleiner drei Zentimeter 89% betrug versus 40% für Läsionen größer drei Zentimeter. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde auch hier nicht nachgewiesen. Weniger die exakte Größe sondern das einer stereotaktischen Radiochirurgie ausgesetzte intrakranielle Tumolvolumen wurde unter anderem von Kandziolka et al. 1999 untersucht. Als positiver prognostischer Faktor für das Überleben konnten kleine Tumolvolumina herausgestellt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Untersuchungen von Bhatnagar et al. 2006 und Ojerholm et al. 2014.

## **5.5 Operative Therapie der Hirnmetastasen**

Die chirurgische Resektion zerebraler Absiedlungen ist in der Regel den Patientinnen mit begrenzter Anzahl beziehungsweise solitärer Metastasierung vorbehalten. Die Frage, ob eine chirurgische Intervention mit nachfolgender Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie einen Überlebensvorteil bringt, wurde in der Literatur häufig diskutiert (Tabelle 5.4).

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patientinnen einer neurochirurgischen Intervention zugeführt, die ohnehin eine begrenzte Anzahl an zerebralen Raumforderungen aufwiesen. Wie bereits ausgeführt, ist eine limitierte Zahl an Hirnmetastasen per se mit längeren Überlebenszeiten verknüpft. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die berechnete Überlebensdauer des einer Operation zugeführten Patientenkollektivs in der vorliegenden Arbeit durch die Anzahl der zerebralen Metastasen überschätzt wurde. Einschränkend muss weiterhin die äußerst kleine Zahl in dieser Gruppe erwähnt werden. In Zusammenschau genannter Arbeiten kann geschlussfolgert werden, dass im Patientenkollektiv mit begrenzter Anzahl zerebraler Foliae die Kombination aus Chirurgie und Ganzhirnbestrahlung der alleinigen Ganzhirnbestrahlung überlegen ist. Andererseits scheint auch die chirurgische Intervention allein gegenüber der Kombination aus Lokaltherapie und

Ganzhirnbestrahlung nachteilig zu sein: Eine jüngere randomisierte Studie verglich den Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen Lokalthherapie (Chirurgie/Radiochirurgie) und Ganzhirnbestrahlung versus Lokalthherapie allein. Hier konnte eine Reduktion intrakranieller Rezidive sowie neurologischer Todesfälle bei Patienten mit begrenzter Anzahl intrakranieller Metastasen nachgewiesen werden, die der Kombination aus Lokalthherapie und Ganzhirnbestrahlung zugeführt wurden. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte sich nicht (*Kocher et al., 2011*).

Tab. 5.4: Auszug aus Literatur zum Einfluss von Chirurgie plus Strahlentherapie versus Strahlentherapie allein auf das Überleben

Studie	n	Therapie	Überleben (Mo)	p
Patchell et al. 1990	56	Chirurgie + WBRT	10	< 0,01
		WBRT	3,75	
Vecht et al. 1993	66	Chirurgie + WBRT	10	0,04
		WBRT	6	
Mintz et al. 1996	162	Chirurgie + WBRT	6,3	0,24
		WBRT	5,6	
Rades et al. 2008	195	Chirurgie + WBRT	11,5	< 0,001
		WBRT	5	

Die stereotaktische Radiochirurgie scheint gegenüber des neurochirurgischen Eingriffs vergleichbare Ergebnisse zu erzielen (*O'Neill et al., 2003*), wobei randomisierte Studien zu diesem Thema fehlen. Der Vorteil einer chirurgischen Intervention liegt in der histologischen Diagnosesicherung und der schnellen Reduktion von Tumolvolumen. Der Radiochirurgie wird vor allem bei Lokalisationen der Metastase ein Vorteil eingeräumt, die der Chirurgie nicht zugänglich sind, wie zum Beispiel bei

Hirnstammmetastasen (*S2-Leitlinie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 2011*).

## 5.6 Strahlentherapie der Hirnmetastasen

### Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung

Die primäre Ganzhirnbestrahlung wird bei Vorliegen einer multiplen Metastasierung oder bei begrenzter Anzahl an Metastasen, die für chirurgische oder radiochirurgische Eingriffe nicht in Frage kommen, eingesetzt. Durch sie kann eine Verlängerung der Überlebenszeit und eine Besserung der neurologischen Symptomatik erreicht werden. Bezüglich der Dosis und des Bestrahlungsplanes hat sich die Anwendung von 30 bis 36 Gy in 3-Gy-Einzeldosen fünf Tage in der Woche durchgesetzt. Die Literatur konnte einer Abwandlung dieses Schemas keine Vorteile nachweisen (Tabelle 5.5) (*S2-Leitlinie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 2011*). Die in Tabelle 5.5 genannten Studien konnten keinen Überlebensvorteil für Patienten herausstellen, die mit einer höheren Gesamtdosis als 30 Gy bestrahlt wurden. Demgegenüber ergab die Auswertung der vorliegenden Arbeit, dass es möglicherweise zumindest eine Tendenz für ein längeres Überleben bei Patientinnen gibt, deren Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung über 35 Gy lag. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten die Autoren einer retrospektiven Studie, in der Patientinnen mit mammakarzinom-assoziierten Hirnmetastasen signifikant länger lebten, wenn sie mit Bestrahlungsdosen über 30 Gy behandelt wurden (*Mahmoud-Ahmed et al., 2002*). Dieser Diskrepanz kann zu Grunde liegen, dass gerade die Patientinnen mit höheren Bestrahlungsdosen behandelt wurden, die von vorn herein eine bessere Prognose hatten (zum Beispiel: jüngeres Alter, geringere Anzahl der Hirnmetastasen, hoher Karnofsky-Performance-Status). Bestätigend wiesen in einer retrospektiven Untersuchung von Meyer et al. 2008 Patienten, die mit Dosen von 20 x 2 oder 15 x 2,5 Gy bestrahlt wurden, signifikant längere Überlebenszeiten im Vergleich zum konventionellen Bestrahlungsschema auf (10,3 versus 5,5 Monate,  $p= 0,004$ ). Allerdings diskutieren die Autoren, dass nicht das Bestrahlungsschema die Überlebenszeit verlängert, sondern auch hier Patienten aus einem prognostisch günstigeren Kollektiv mit einer höheren Gesamtdosis behandelt wurden.

Tab. 5.5: Auszug aus Literatur Dosis der Ganzhirnbestrahlung und Bestrahlungspläne

Studie	n	Therapie	Überleben (Mo)	p
Borgelt et al. 1981	138	10 Gy/1 Fraktion	3,75	n.s.
		30-40 Gy in 2-4 Wochen	5,25	
Borgelt et al. 1981	64	12 Gy/2 Fraktionen	3,25	n.s.
		20 Gy in 1 Woche	3,0	
Priestman et al. 1996	533	12 Gy/2 Fraktionen	2,6	0,04
		30 Gy/10 Fraktionen	2,8	
Murray et al. 1997	429	30 Gy/10 Fraktionen	4,5	0,52
		54,4 Gy/34 Fraktionen (2x/Tag)	4,5	
Rades et al. 2007	416	30 Gy/10 Fraktionen	6-Mo-Überleben 33%	0,86
45 Gy/15 Fraktionen oder 40 Gy/20 Fraktionen	29%			
Davey et al. 2008	90	20 Gy/5 Fraktionen	4,8	0,418
		40 Gy/20 Fraktionen (2x/Tag)	4,8	



Man kann folglich zusammenfassen, dass eine Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung größer oder kleiner als 30 bis 36 Gy keinen Überlebensvorteil bei o.g. Patientenkollektiv erbringt. Für Hirnmetastasen des Mammakarzinoms im Speziellen gilt dies ebenso wie für andere Tumorentitäten.

### **Boost nach Ganzhirnbestrahlung**

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Patientinnen, die einen Boost nach Ganzhirnbestrahlung erhielten, eine mediane Überlebenszeit von 19,7 Monaten ermittelt werden. Diese Zeit ist im Vergleich zu anderen Untersuchungen länger. Bei Hsu et al. 2013 überlebten Patienten mit Hirnmetastasen gemischter Tumorentitäten, die im Anschluss an die Ganzhirnbestrahlung mit einem stereotaktischen Boost behandelt wurden 12,1 Monate. Ähnliche Zahlen finden sich bei Kondziolka et al. 1999 (11 Monate) bei Kombination aus WBRT und stereotaktischer Radiochirurgie, hier im Speziellen bei Patienten mit einer definierten Anzahl (2-4) und Größe (weniger als 25 mm im Durchmesser) der Hirnmetastasen. 6,5 Monate betrug die Überlebenszeit unter Anwendung von Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischem Boost bei singulärer Metastasierung in der Studie von Andrews et al. 2004. Einen weiteren Vergleich der Überlebenszeiten zwischen Ganzhirnbestrahlung allein und Ganzhirnbestrahlung plus Boost erzielte eine Studie von Assouline et al. 2011. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied in der Subgruppe mit einer Anzahl der Hirnmetastasen zwischen eins und drei festgestellt werden (medianes Überleben: WBRT allein 4,0 Monate versus WBRT plus Boost 8,9 Monate,  $p=0,0024$ ). Trotz der in der hier dargelegten Arbeit statistisch nachgewiesenen Signifikanz ist das Ergebnis mit Bedacht zu werten. Die Patientinnen, die einem Boost nach Ganzhirnbestrahlung zugeführt wurden, waren jene mit einer begrenzten Zahl zerebraler Filiae. Folglich lässt sich auch in Zusammenschau mit den genannten Studien schlussfolgern, dass für diese Untergruppe durch gezielte Behandlung eines definierten intrazerebralen Tumolvolumens mit einer zusätzlichen Dosis möglicherweise ein Überlebensvorteil besteht.

Darüber hinaus wird bei Patienten mit einer singulären beziehungsweise begrenzten Anzahl an Hirnmetastasen in der Literatur die Sinnhaftigkeit der Anwendung einer Ganzhirnbestrahlung kontrovers diskutiert (*Ayoma et al., 2006, Kocher et al., 2011*). Letztendlich konnte nachgewiesen werden, dass die lokale Kontrolle durch die Anwendung einer Ganzhirnbestrahlung nach chirurgischer oder radiochirurgischer Therapie verbessert wurde. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigte sich nicht. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils und der Lebensqualität können in der vorliegenden Arbeit keine Aussagen getroffen werden. Allerdings gibt es Hinweise für

stärkere neurologische Defizite, vor allem in Bezug auf Lernen und Gedächtnisfunktion, bei Behandlung mit stereotaktischer Radiochirurgie und Ganzhirnbestrahlung im Vergleich zur stereotaktischen Radiochirurgie allein (*Chang et al., 2009*).

Patienten mit einer multiplen Metastasierung werden je nach Konstellation von Anzahl, Lokalisation und Größe der Hirnmetastasen sowie der klinischen Symptomatik seltener einer lokalen Dosisaufsättigung unterzogen. Die Entscheidung auch bei mehr als drei zerebralen Metastasen auf eine Ganzhirnbestrahlung zu verzichten und ausschließlich mittels stereotaktischer Radiotherapie zu behandeln, ist bisher nicht durch randomisierte Studien belegt. Allerdings gibt es Hinweise für fehlende Unterlegenheit der stereotaktischen Radiochirurgie als alleinige Therapie bei Patienten mit bis zu zehn zerebralen Metastasen. Eine prospektive Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2014 untersuchte den Einfluss der stereotaktischen Radiochirurgie ohne Ganzhirnbestrahlung bei genanntem Patientenkollektiv. Die mediane Gesamtüberlebenszeit unterschied sich nicht in den Gruppen zwei bis vier versus fünf bis zehn Metastasen (jeweils 10,8 Monate) bei ebenfalls vergleichbaren Toxizitäten (*Yamamoto et al., 2014*).

## **5.7 Medikamentöse Therapie der Hirnmetastasen**

### **Therapie mit Trastuzumab**

In der vorliegenden Arbeit konnte für die Patientinnen mit HER2/neu-positiver Tumorerkrankung kein signifikant längeres Überleben nachgewiesen werden, wenn sie mit Trastuzumab behandelt wurden. Dagegen haben viele Studien einen Vorteil für Patientinnen unter Trastuzumab gezeigt (Tabelle 5.6).

Le Scodan et al. 2011 berichten von einer Überlebenszeit in den Gruppen HER2-negative Patientinnen, HER2-positive Patientinnen ohne Behandlung mit Trastuzumab und HER2-positive Patientinnen unter Trastuzumab von 5,9 Monaten, 5,6 Monaten und 19,53 Monaten ( $p < 0,004$ ). Bei Church et al. 2008 betragen die korrespondierenden Überlebenszeiten 3,8 Monate, 3,0 Monate und 11,9 Monate. Im hier untersuchten Kollektiv zeigte sich prinzipiell eine ähnliche Tendenz (3,8 vs. 3,5 vs. 9,7 Monate).

Es ist bekannt, dass Trastuzumab die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Auch durch Radiatio des Hirns ist ihr Überschreiten nicht sicher möglich (*Stemmler et al., 2007*).

Tab. 5.6: Auszug aus Literatur zu Überleben unter Trastuzumab-Therapie

Studie	n	Therapie	Überleben (Mo)	p
Nam et al. 2007	126	HER2 neg.	3,4	0,0011
		HER2 pos.	4,0	
		HER2 pos./Trastuzumab	12,8	
Church et al. 2008	86	HER2 neg.	3,8	0,01
		HER2 pos.	3,0	
		HER2 pos./Trastuzumab	11,9	
Le Scodan et al. 2011	130	HER2 neg.	5,88	0,004
		HER2 pos.	5,56	
		HER2 pos./Trastuzumab	19,53	
Kaplan et al., 2013	132	HER2 pos.	4,1	0,012
		HER2 pos./Trastuzumab	11,4	

Allerdings ist es letztlich nicht genau geklärt, inwiefern dieser Antikörper auf HER2/neu-positive Hirnmetastasen wirkt, wenn die Integrität der Blut-Hirn-Schranke durch die Metastase selbst oder die Ganzhirnbestrahlung gestört ist. Es ist folglich anzunehmen, dass eine Verlängerung des Überlebens aufgrund einer kontrollierten extrazerebralen Tumorerkrankung vorliegt. Darüber hinaus ist die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen HER2/neu-positiver Patientinnen unter Behandlung mit Trastuzumab länger als ohne diese Therapie (*Park et al., 2009*). Dennoch treten auch unter Trastuzumabtherapie bei circa 30 Prozent der Patientinnen im Verlauf der Erkrankung Hirnmetastasen auf (*S2-Leitlinie Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica 2011*). Für die Behandlung dieses Patientenkollektivs wurden Untersuchungen zur Therapie mit Lapatinib, einem Molekül zur Hemmung von EGFR/HER2 über Inaktivierung der

Tyrosinkinase, durchgeführt. Die dokumentierten Ansprechraten lagen in einer großen Phase-II-Studie bei sechs Prozent unter Lapatinib-Monotherapie, allerdings stieg die Ansprechrate durch Anwendung von Capecitabine auf 20 Prozent an (*Lin et al., 2009*).

### **Chemotherapie**

Die Anwendung von Chemotherapeutika nach Diagnose der Hirnmetastasen beinhaltet in der vorliegenden Arbeit mehrheitlich Medikamente aus der Gruppe der Taxane und Capecitabine. Letztgenanntem wird in der Literatur eine Wirksamkeit bezüglich Ansprechen und lokaler Kontrolle bei Hirnmetastasen des Mammakarzinoms zugesprochen (*Rivera et al., 2006; Ekenel et al., 2007*). Taxane sind in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms eine etablierte therapeutische Option (*Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 2012*). Überlegungen der nahen Vergangenheit haben modifizierte Taxanmoleküle hervorgebracht, die durch Überwinden der Blut-Hirn-Schranke eine direkte Wirksamkeit an intrazerebralen Metastasen haben sollen (*Thomas et al., 2009; Fitzgerald et al., 2012*).

## **5.8 Ausblick**

### **Hippocampus-Avoidance WBRT (HA-WBRT)**

Das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen nach Behandlung mit Ganzhirnbestrahlung, schwerpunktmäßig die Einschränkung der Gedächtnisfunktion, haben zu der Überlegung geführt die Hippocampus-Region aus dem Bestrahlungsfeld auszuschließen. Das Risiko Metastasen in der perihippocampalen Region durch diese Methode nicht zu erfassen beziehungsweise Lokalrezidive zu generieren, ist Gegenstand der aktuellen Literatur. Gondi et al. 2010 dokumentierten, dass sich in ihrem Patientenkollektiv nur 8,6 Prozent der Metastasen in der Perihippocampalregion befanden. Folglich argumentierten sie, dass für über 90 Prozent der Patienten eine HA-WBRT in Frage kommt. Prospektive randomisierte Studien zu diesem Thema fehlen bisher.

### **Ganzhirnbestrahlung in Kombination mit radiosensibilisierenden Substanzen**

Präklinische Studien haben die Wirksamkeit von radiosensibilisierenden Substanzen, wie zum Beispiel Motexafin Gadolinium (*Magda et al., 2001; Xu et al., 2001*) oder Efavoximal (*Amorino et al., 2001*) nachgewiesen. Allerdings konnte bei erstgenanntem Medikament in einer randomisierten Studie kein signifikanter Überlebensvorteil

festgestellt werden. Einzig blieb im Ergebnis eine Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten neurologischer Defizite bei Patienten mit Hirnmetastasen des Lungenkarzinoms (*Mehta et al., 2003*). Eine Subgruppenanalyse einer Untersuchung zu Efavoximal detektierte für Patientinnen mit zerebralen Absiedlungen des Mammakarzinoms einen Vorteil bezüglich Ansprechrate und Überleben (*Suh et al., 2006*). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine randomisierte Studie von Scott et al. 2007. Metaanalytisch wurde gezeigt, dass weitere radiosensibilisierende Substanzen keinen gesicherten Effekt auf das Überleben oder die lokale Kontrolle haben. Allerdings kann zusammengefasst werden, dass in den Untergruppen Lungen- und Mammakarzinom bei Anwendung von Motexafin Gadolinium oder Efavoximal eine nachgewiesene Wirksamkeit besteht (*Viani et al., 2009*).

## **6 Zusammenfassung**

Die vorliegende Arbeit zeigte ein medianes Überleben in dem Patientenkollektiv Frauen mit zerebral metastasiertem Mammakarzinom von 4,1 Monaten nach Beginn der zerebralen Strahlentherapie. Als sich signifikant auf das Überleben auswirkende Faktoren konnten neben der Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung die Durchführung einer operativen Therapie und eines Boosts nach Ganzhirnbestrahlung in der univariaten Analyse detektiert werden. Letztgenannte Variable blieb auch in der multivariaten Untersuchung ein signifikanter Faktor. Eine Boostbehandlung beinhaltete sowohl einzeitige Maßnahmen als auch fraktionierte Bestrahlungsschemata. Das Überleben der Patientinnen, die einen Boost nach Ganzhirnbestrahlung erhielten, unterschied sich im Vergleich zu jenen ohne Boost um 16,6 Monate. Zwar konnte in der vorliegenden Arbeit ein längeres Überleben für Patientinnen mit HER2/neu-positiver Tumorerkrankung gezeigt werden, allerdings ohne Erreichen eines Signifikanzniveaus.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben einen Hinweis auf die Wirksamkeit der Strahlentherapie von Hirnmetastasen beim Mammakarzinom. Insbesondere die Durchführung eines Boosts nach Ganzhirnbestrahlung beeinflusst das Überleben positiv bei selektierten Patientinnen. Obwohl der HER2/neu-Status im vorliegenden Patientenkollektiv nicht als signifikanter Einflussfaktor herausgestellt werden konnte, scheint er dennoch unter Rücksichtnahme auf die aktuelle Literatur eine wichtige das Überleben beeinflussende Variable zu sein.

## 7 Literaturverzeichnis

**Alcaraz** I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L: Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review; *Am J Dermatopathol.* 2012 Jun;34(4):347-93.

**Altundag** K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, Broglio K, Hortobagyi GN, Rivera E: Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis; *Cancer.* 2007 Dec 15;110(12):2640-7.

**Amorino** GP, Lee H, Holburn GE, Paschal CB, Hercules SK, Shyr Y, Steffen RP, Choy H: Enhancement of tumor oxygenation and radiation response by the allosteric effector of hemoglobin, RSR13; *Radiat Res.* 2001 Sep;156(3):294-300.

**Anders** CK, Deal AM, Miller CR, Khorram C, Meng H, Burrows E, Livasy C, Fritchie K, Ewend MG, Perou CM, Carey LA: The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases; *Cancer.* 2011 Apr 15;117(8):1602-11.

**Andrews** DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial; *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1665-72.

**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: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial; *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2483-91.

**Arteaga** CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L: Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives; *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Nov 29;9(11):16-32

**Assouline** A, Levy A, Chargari C, Lamproglou I, Mazon JJ, Krzisch C: Whole brain radiotherapy: prognostic factors and results of a radiation boost delivered through a conventional linear accelerator; *Radiother Oncol.* 2011 May;99(2):214-7.

**Beckmann**, M. W., Fasching, P. A., Gall, C., Bani, M., Brumm, C., Krämer, S: Genetische Risikofaktoren des Mammakarzinoms; *Der Gynäkologe* 35.6(2002):528

**Berkey** CS, Frazier AL, Gardner JD, Colditz GA: Adolescence and breast carcinoma risk; *Cancer*. 1999 Jun 1;85(11):2400-9.

**Bhatnagar** AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):898-903.

**Borgelt** B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R: Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981 Dec;7(12):1633-8.

**Carlson** RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, Allred DC, Vogel CL, Goldstein LJ, Somlo G, Gradishar WJ, Hudis CA, Jahanzeb M, Stark A, Wolff AC, Press MF, Winer EP, Paik S, Ljung BM; NCCN HER2 Testing in Breast Cancer Task Force: HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations; *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Jul;4 Suppl 3:S1-22; quiz S23-4

**Chang** EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial; *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1037-44.

**Cho** HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW Jr, Leahy DJ: Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab; *Nature*. 2003 Feb 13;421(6924):756-60.

**Cho** SY, Choi HY: Causes of death and metastatic patterns in patients with mammary cancer. Ten-year autopsy study; *Am J Clin Pathol*. 1980 Feb;73(2):232-4.

**Church** DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, Blair P, Price CG: Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer; *Am J Clin Oncol*. 2008 Jun;31(3):250-4.

**Clark** GM, Osborne CK, McGuire WL: Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer; *J Clin Oncol.* 1984 Oct;2(10):1102-9.

**Costa** SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kaufmann M: Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer--results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up; *Eur J Cancer.* 2002 Jul;38(10):1329-34.

**Collaborative** Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease; *Br J Cancer.* 2002 Nov 18;87(11):1234-45.

**Coussens** L, Yang-Feng TL, Liao Y-C et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985; 230: 1132-9.

**Cui** Y, Miller AB, Rohan TE: Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study; *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Dec;100(3):293-9.

**Davey** P, Hoegler D, Ennis M, Smith J: A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision; *Radiother Oncol.* 2008 Aug;88(2):173-6.

**Dawood** S, Gonzalez-Angulo AM, Albarracin C, Yu TK, Hortobagyi GN, Buchholz TA, Woodward WA: Prognostic factors of survival in the trastuzumab era among women with breast cancer and brain metastases who receive whole brain radiotherapy: a single-institution review; *Cancer.* 2010 Jul 1;116(13):3084-92

**DiStefano** A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, Blumenschein GR: The natural history of breast cancer patients with brain metastases; *Cancer.* 1979 Nov;44(5):1913-8.

**Dunnwald** LK, Rossing MA, Li CI: Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients; *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.



**Ekenel** M, Hormigo AM, Peak S, Deangelis LM, Abrey LE: Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer; *J Neurooncol*. 2007 Nov;85(2):223-7.

**Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group**, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Rollison DE, Dorgan JF, Brinton LA, Overvad K, Kaaks R, Trichopoulou A, Clavel-Chapelon F, Panico S, Duell EJ, Peeters PH, Rinaldi S, Fentiman IS, Dowsett M, Manjer J, Lenner P, Hallmans G, Baglietto L, English DR, Giles GG, Hopper JL, Severi G, Morris HA, Hankinson SE, Tworoger SS, Koenig K, Zeleniuch-Jacquotte A, Arslan AA, Toniolo P, Shore RE, Krogh V, Micheli A, Berrino F, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Lui LY, Cummings SR, Gunter MJ, Rohan TE, Strickler HD: Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies; *Br J Cancer*. 2011 Aug 23;105(5):709-22

**Evans** AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, Gutteridge E, Robertson JF, Hornbuckle J, Cheung KL: Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group; *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 Aug;16(5):345-9.

**Fitzgerald** DP, Emerson DL, Qian Y, Anwar T, Liewehr DJ, Steinberg SM, Silberman S, Palmieri D, Steeg PS: TPI-287, a new taxane family member, reduces the brain metastatic colonization of breast cancer cells; *Mol Cancer Ther*. 2012 Sep;11(9):1959-67.

**Garne** JP, Aspegren K, Linell F, Rank F, Ranstam J: Primary prognostic factors in invasive breast cancer with special reference to ductal carcinoma and histologic malignancy grade; *Cancer*. 1994 Mar 1;73(5):1438-48.

**Gaspar** L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):745-51.

**Gavrilovic** IT, Posner JB: Brain metastases: epidemiology and pathophysiology; *J Neurooncol*. 2005 Oct;75(1):5-14

**Gerdan L**, Segedin B, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, Schild SE, Rades D: The number of involved extracranial organs: a new predictor of survival in breast cancer patients with brain metastasis; *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Oct;115(10):2108-10.

**Gabos Z**, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR, Abdulkarim B: Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer; *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5658-63.

**Gondi V**, Tome WA, Marsh J, Struck A, Ghia A, Turian JV, Bentzen SM, Kuo JS, Khuntia D, Mehta MP: Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933; *Radiother Oncol*. 2010 Jun;95(3):327-31

**Gretarsdottir S**, Thorlacius S, Valgardsdottir R, Gudlaugsdottir S, Sigurdsson S, Steinarsdottir M, Jonasson JG, Anamthawat-Jonsson K, Eyfjörd JE: BRCA2 and p53 mutations in primary breast cancer in relation to genetic instability; *Cancer Res*. 1998 Mar 1;58(5):859-62.

**Grosclaude P**, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesech JM, Raverdy N, Sauvage-Machelard M: Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment; *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Nov;70(2):137-43.

**Grosu AL**, Deckert-Schmitz M, Astner ST, Dudel C, Muacevic a, Winkler F, Gumprecht H, Weindl A, Meyer B: Hirnmetastasen und Meningeosis carcinomatosa (Meningeosis neoplastica). In: Tonn JC, Kreth FW (Hrsg.): Hirntumoren und spinale Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Zuckerschwerdt, München, 2007, S. 146-154.

**Hartford AC**, Paravati AJ, Spire WJ, Li Z, Jarvis LA, Fadul CE, Rhodes CH, Erkmen K, Friedman J, Gladstone DJ, Hug EB, Roberts DW, Simmons NE: Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Mar 1;85(3):650-5.

**Hsu F**, Kouhestani P, Nguyen S, Cheung A, McKenzie M, Ma R, Toyota B, Nichol A: Population-based outcomes of boost versus salvage radiosurgery for brain metastases after whole brain radiotherapy; *Radiother Oncol*. 2013 Jul;108(1):128-31.

**Interdisziplinäre S3-Leitlinie** für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.

**Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC:** Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Sep 1;45(2):427-34.

**Kaplan MA, Ertugrul H, Firat U, Kucukoner M, Inal A, Urakci Z, Pekkolay Z, Isikdogan A:** Brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer patients who received chemotherapy with or without trastuzumab; *Breast Cancer.* 2014 Jan 3.

**Karam I, Nichol A, Woods R, Tyldesley S:** Population-based outcomes after whole brain radiotherapy and re-irradiation in patients with metastatic breast cancer in the trastuzumab era; *Radiat Oncol.* 2011 Dec 28;6:181.

**Kelsey JL:** A review of the epidemiology of human breast cancer; *Epidemiol Rev.* 1979;1:74-109.

**Khanfir A, Lahiani F, Bouzguenda R, Ayedi I, Daoud J, Frikha M:** Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience; *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013 Feb 14;18(3):127-132

**Kim HJ, Im SA, Keam B, Kim YJ, Han SW, Kim TM, Oh DY, Kim JH, Lee SH, Chie EK, Han W, Kim DW, Kim TY, Noh DY, Heo DS, Park IA, Bang YJ, Ha SW:** Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment; *J Neurooncol.* 2012 Jan;106(2):303-13

**Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, Fariselli L, Tzuk-Shina T, Kortmann RD, Carrie C, Ben Hassel M, Kouri M, Valeinis E, van den Berge D, Collette S, Collette L, Mueller RP:** Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study; *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134-41.

**Kreuser ED, Schuster C, Thiel E:** Systemische Therapie zerebraler Metastasen beim Mammakarzinom. In: Herrmann R (Hrsg.): *ZNS-Metastasierung des Mammakarzinoms*, Springer, 1991, S. 101.

**Kwon** HC, Oh SY, Kim SH, Lee S, Kwon KA, Choi YJ, Cho GJ, Kim YS, Lee M, Lee JH, Kim DC, Lee HS, Cho SH, Kim HJ: Clinical outcomes and breast cancer subtypes in patients with brain metastases; *Onkologie*. 2010;33(4):146-52.

**Land** CE, Tokunaga M, Koyama K, Soda M, Preston DL, Nishimori I, Tokuoka S: Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990; *Radiat Res*. 2003 Dec;160(6):707-17.

**Le Scodan** R, Jouanneau L, Massard C, Gutierrez M, Kirova Y, Cherel P, Gachet J, Labib A, Mouret-Fourme E: Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER-2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death; *BMC Cancer*. 2011 Sep 19;11:395.

**Lee** SS, Ahn JH, Kim MK, Sym SJ, Gong G, Ahn SD, Kim SB, Kim WK: Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management; *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Oct;111(3):523-30.

**Lee** YT: Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy; *J Surg Oncol*. 1983 Jul;23(3):175-80.

**Lin** NU, Diéras V, Paul D, Lossignol D, Christodoulou C, Stemmler HJ, Roché H, Liu MC, Greil R, Ciruelos E, Loibl S, Gori S, Wardley A, Yardley D, Brufsky A, Blum JL, Rubin SD, Dharan B, Steplewski K, Zembryki D, Oliva C, Roychowdhury D, Paoletti P, Winer EP: Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer; *Clin Cancer Res*. 2009 Feb 15;15(4):1452-9.

**Lin** NU, Winer EP: Brain metastases: the HER2 paradigm; *Clin Cancer Res*. 2007 Mar 15;13(6):1648-55.

**Liu** MT, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, Pi CP, Huang CC, Huang CY, Liou CH: Prognostic factors affecting the outcome of brain metastases from breast cancer; *Support Care Cancer*. 2006 Sep;14(9):936-42..

**Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie**; 4. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, 2008, S. 654 ff

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**: Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica; Registernummer 030 – 060, 2011

**Lookingbill** DP, Spangler N, Helm KF: Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients; *J Am Acad Dermatol.* 1993 Aug;29(2 Pt 1):228-36.

**Loveday** C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, Bowden G, Kalmyrzaev B, Warren-Perry M, Snape K, Adlard JW, Barwell J, Berg J, Brady AF, Brewer C, Brice G, Chapman C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Douglas F, Greenhalgh L, Henderson A, Izatt L, Kumar A, Laloo F, Miedzybrodzka Z, Morrison PJ, Paterson J, Porteous M, Rogers MT, Shanley S, Walker L; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Eccles D, Evans DG, Renwick A, Seal S, Lord CJ, Ashworth A, Reis-Filho JS, Antoniou AC, Rahman N: Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer; *Nat Genet.* 2011 Aug 7;43(9):879-82.

**Lu** W, Bucana CD, Schroit AJ: Pathogenesis and vascular integrity of breast cancer brain metastasis; *Int J Cancer.* 2007 Mar 1;120(5):1023-6.

**Mack** MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ: Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy-local tumor control rate and survival data; *Radiology.* 2004 Nov;233(2):400-9.

**Magda** D, Lepp C, Gerasimchuk N, Lee I, Sessler JL, Lin A, Biaglow JE, Miller RA: Redox cycling by motexafin gadolinium enhances cellular response to ionizing radiation by forming reactive oxygen species; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 15;51(4):1025-36.

**Mahmoud-Ahmed** AS, Suh JH, Lee SY, Crownover RL, Barnett GH: Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 1;54(3):810-7.

**Markopoulos** C, van de Water W: Older patients with breast cancer: is there bias in the treatment they receive?; *Ther Adv Med Oncol.* 2012 Nov;4(6):321-7.

**Mehta** MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, Souhami L, Bezjak A, Leibenhaut M, Komaki R, Schultz C, Timmerman R, Curran W, Smith J, Phan SC, Miller RA, Renschler MF: Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases; *J Clin Oncol.* 2003 Jul 1;21(13):2529-36.

**Meindl** A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deissler H, Engel C, Müller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene; *Nat Genet.* 2010 May;42(5):410-4.

**Melisko** ME, Moore DH, Sneed PK, De Franco J, Rugo HS: Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival; *J Neurooncol.* 2008 Jul;88(3):359-65.

**Meyer** A, Steinmann D, Malaimare L, Karstens JH, Bremer M: Prediction of prognosis regarding fractionation schedule and survival in patients with whole-brain radiotherapy for metastatic disease; *Anticancer Res.* 2008 Nov-Dec;28(6B):3965-9.

**Mintz** AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis; *Cancer.* 1996 Oct 1;78(7):1470-6.

**Murray** KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W: A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Oct 1;39(3):571-4.

**Nam** BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, Ro J: Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases; *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):R20.

**Nieder** C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M: Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases; *Strahlenther Onkol.* 2003 Jan;179(1):16-20.

**Nussbaum** ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA: Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival; *Cancer.* 1996 Oct 15;78(8):1781-8.

**O'Neill** BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR: A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1169-76.

**Ogawa** K, Yoshii Y, Nishimaki T, Tamaki N, Miyaguni T, Tsuchida Y, Kamada Y, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Iraha S, Adachi G, Hyodo A, Murayama S: Treatment and prognosis of brain metastases from breast cancer; *J Neurooncol.* 2008 Jan;86(2):231-8.

**Ojerholm** E, Lee JY, Kolker J, Lustig R, Dorsey JF, Alonso-Basanta M: Gamma Knife radiosurgery to four or more brain metastases in patients without prior intracranial radiation or surgery; *Cancer Med.* 2014 Feb 10.

**Park** IH, Ro J, Lee KS, Nam BH, Kwon Y, Shin KH: Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer; *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):56-62.

**Patchell** RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain; *N Engl J Med.* 1990 Feb 22;322(8):494-500.

**Pestalozzi** BC, Zahrieh D, Price KN, Holmberg SB, Lindtner J, Collins J, Crivellari D, Fey MF, Murray E, Pagani O, Simoncini E, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A; International Breast Cancer Study Group (IBCSG): Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG); *Ann Oncol.* 2006 Jun;17(6):935-44.

**Pijpe** A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Noguès C, Gauthier-Villars M, Lasset C, Fricker JP, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles RA, Paterson J, Manders P, van Asperen CJ, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Thierry-Chef I, Hauptmann M, Goldgar D, Rookus MA, van Leeuwen FE; GENEPSO; EMBRACE; HEBON: Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK); *BMJ.* 2012 Sep 6;345:e5660.

**Planchard** D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, Girard P, Le Chevalier T: Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma; *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):28-35.

**Preston DL**, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr: Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts; *Radiat Res.* 2002 Aug;158(2):220-35.

**Priestman TJ**, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG: Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases; *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1996;8(5):308-15.

**Rades D**, Haatanen T, Schild SE, Dunst J: Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases; *Cancer.* 2007 Sep 15;110(6):1345-50.

**Rades D**, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE: Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1319-24

**Reeves GK**, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study; *BMJ.* 2007 Dec 1;335(7630):1134.

**Regierer AC**, Possinger K: *Mammakarzinom Manual Diagnostik und Therapie*; Deutscher Ärzte-Verlag, 2005, S.31

**Régina A**, Demeule M, Laplante A, Jodoin J, Dagenais C, Berthelet F, Moghrabi A, Béliveau R: Multidrug resistance in brain tumors: roles of the blood-brain barrier; *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20(1-2):13-25.

**Reichard P**: Systemische Hormon und Chemotherapie bei der Behandlung von Skelettmetastasen; *Orthopäde* 1998;27:240±244.

**Riede UN**, Wiestler OD, Müller H: Autonomes Zellwachstum (Tumorpathologie). In: Riede UN, Schäfer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Thieme, 1999, S. 387.

**Rivera E**, Meyers C, Groves M, Valero V, Francis D, Arun B, Broglio K, Yin G, Hortobagyi GN, Buchholz T: Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma; *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1348-54.



**Robert-Koch-Institut**, Krebs in Deutschland 2007/2008, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 8. Auflage, 2012, S. 66.

**Rubin I**, Yarden Y: The basic biology of HER2; *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S3-8.

**Schellinger PD**, Meinck HM, Thron A: Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases; *J Neurooncol.* 1999;44(3):275-81.

**Schindler D**, Schmutzler RK, Hanenberg H: Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene; *Nat Genet.* 2010 May;42(5):410-4.

**Scott C**, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J: Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases; *Am J Clin Oncol.* 2007 Dec;30(6):580-7.

**Slamon DJ**, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene; *Science.* 1987 Jan 9;235(4785):177-82.

**Sperduto CM**, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, Bender GP, Sperduto P: A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment; *J Neurosurg.* 2008 Dec;109 Suppl:87-9.

**Sperduto PW**, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 1;77(3):655-61.

**Sperduto PW**, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Suh J, Weil RJ, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M: The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer; *J Neurooncol.* 2013 May;112(3):467-72.

**Stemmler** HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, Heinemann V: Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid is altered in HER2-positive breast cancer patients with brain metastases and impairment of blood-brain barrier; *Anticancer Drugs*. 2007 Jan;18(1):23-8.

**Suh** JH, Stea B, Nabid A, Kresl JJ, Fortin A, Mercier JP, Senzer N, Chang EL, Boyd AP, Cagnoni PJ, Shaw E: Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases; *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):106-14.

**Svokos** KA, Salhia B, Toms SA: Molecular biology of brain metastasis; *Int J Mol Sci*. 2014 May 28;15(6):9519-30.

**Tham** YL, Sexton K, Kramer R, Hilsenbeck S, Elledge R: Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases; *Cancer*. 2006 Aug 15;107(4):696-704.

**Thomas** FC, Taskar K, Rudraraju V, Goda S, Thorsheim HR, Gaasch JA, Mittapalli RK, Palmieri D, Steeg PS, Lockman PR, Smith QR: Uptake of ANG1005, a novel paclitaxel derivative, through the blood-brain barrier into brain and experimental brain metastases of breast cancer; *Pharm Res*. 2009 Nov;26(11):2486-94.

**Tsukada** Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW: Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study; *Cancer*. 1983 Dec 15;52(12):2349-54.

**Van Dijk** P, Sijens PE, Schmitz PI, Oudkerk M: Gd-enhanced MR imaging of brain metastases: contrast as a function of dose and lesion size; *Magn Reson Imaging*. 1997;15(5):535-41.

**Vecht** CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lamboij N, Metsaars JA, Wattendorff AR et al.: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?; *Ann Neurol*. 1993 Jun;33(6):583-90.

**Viani** GA, Manta GB, Fonseca EC, De Fendi LI, Afonso SL, Stefano EJ: Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases; *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Jan 6;28:1.

**Vidal-Sicart S**, Valdés Olmos R: Sentinel node mapping for breast cancer: current situation; *J Oncol.* 2012;2012:361341.

**Vilà S**, Weber DC, Moretones C, Mañes A, Combescure C, Jové J, Puyalto P, Cuadras P, Bruna J, Verger E, Balaña C, Graus F: Validation of the new Graded Prognostic Assessment scale for brain metastases: a multicenter prospective study; *Radiat Oncol.* 2011 Mar 2;6:23.

**Wang QS**, Ross RK, Yu MC, Ning JP, Henderson BE, Kimm HT: A case-control study of breast cancer in Tianjin, China; *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992 Sep-Oct;1(6):435-9.

**Weyerstahl T**, Genz T: Erkrankungen der Mamma. In: Stauber M, Weyerstahl T (Hrsg.): *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Auflage, Thieme, 2005, S. 371

**Wilhelm I**, Molnár J, Fazakas C, Haskó J, Krizbai IA: Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases; *Int J Mol Sci.* 2013 Jan 11;14(1):1383-411.

**Wittekind C**, Meyer HJ (Hrsg.): *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*, 7.Auflage, Wiley-Blackwell, 2010, S. 169 ff.

**Xu S**, Zakian K, Thaler H, Matei C, Alfieri A, Chen Y, Koutcher JA: Effects of Motexafin gadolinium on tumor metabolism and radiation sensitivity; *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Apr 1;49(5):1381-90.

**Yamamoto M**, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M, Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study; *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95.

**Yonemori K**, Tsuta K, Ono M, Shimizu C, Hirakawa A, Hasegawa T, Hatanaka Y, Narita Y, Shibui S, Fujiwara Y: Disruption of the blood brain barrier by brain metastases of triple-negative and basal-type breast cancer but not HER2/neu-positive breast cancer; *Cancer.* 2010 Jan 15;116(2):302-8.

**Zeichner** SB, Cavalcante L, Suciu GP, Ruiz AL, Hirzel A, Krill-Jackson E: Long-term survival of women with locally advanced breast cancer with  $\geq 10$  involved lymph nodes at diagnosis; Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(8):3435-41.

**Zhang** S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, Fan I, Bradley L, Shaw PA, Narod SA: Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer; Gynecol Oncol. 2011 May 1;121(2):353-7.

**Zheng** QY, Zhang GH, Zhang Y, Guo YL: Adrenalectomy may increase survival of patients with adrenal metastases; Oncol Lett. 2012 Apr 1;3(4):917-920.

**Zippel** D, Papa MZ: The BRCA breast cancer patient: treat the tumor or the problem?; J Surg Oncol. 2008 Jun 1;97(7):561-2.

## 8 Anhang

### Auswertungsbogen

#### Patientendaten:

Patienten-Nr.: \_\_\_\_\_ Name: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

#### **Datum histologische Diagnose Brustkrebs:**

**Histologie:**    duktal                       andere

ER-Status: \_\_\_\_\_

PR-Status: \_\_\_\_\_

HER2-Status:            0        1+        2+        3+

#### **Menopausenstatus:**

prämenopausal                postmenopausal                perimenopausal       

#### **Datum Diagnose Metastasen:**

Lokalisation:    Knochen     Lunge         Leber         andere

#### **Datum Diagnose Hirnmetastasen:**

Lokalisation:    parenchymatös     leptomeningeal

Anzahl:            1            2            3            >3

Durchmesser größte Hirnmetastase:        mm

Diagnose durch: CT         MRT

#### **Klassifikation Brustkrebs:**

*T- Primärtumor:*                      TX    Tis    T1    T2    T3    T4

*N- Regionäre Lymphknoten:* NX    N0    N1    N2    N3

*M- Fernmetastasen:*                      MX    M0    M1

*R- Klassifikation:*                      RX    R0    R1    R2

*G- Stadium:*                                      G1    G2    G3

## Daten zur Therapie:

### 1. Primärtherapie

a) *OP*-Datum:

Art der OP:    Brusterhaltende Therapie                     Mastektomie   
                  Axilladissektion                                     Sentineldissektion

b) *systemische Therapie*:

1. Chemotherapie:    Schema:                                    Zyklenanzahl:

Datum Beginn:

Datum Ende:

2. Hormontherapie:    Substanz:

Datum Beginn:

Datum Ende:

3. Herceptintherapie:    Schema:                                    Zyklenanzahl:

Datum Beginn:

Datum Ende:

c) *Strahlentherapie*:

Datum Beginn:

Datum Ende:

Einzel-dosis:                                    Gesamtdosis:

### 2. Therapie zwischen adjuvanter Therapie und Diagnose Hirnmetastasen

Rezidive:                    ja                     nein

Fernmetastasen:            ja                     nein

Lokalisation:    Knochen                     Lunge                     Leber                     andere

a) *OP*-Datum:

Art der OP:    Brusterhaltende Therapie                     Mastektomie   
                  Axilladissektion                                     Sentineldissektion

b) *systemische Therapie:*

1. Chemotherapie: Schema: Zyklenanzahl:

Datum Beginn:

Datum Ende:

2. Hormontherapie: Substanz:

Datum Beginn:

Datum Ende:

3. Herceptintherapie: Schema: Zyklusanzahl:

Datum Beginn:

Datum Ende:

c) *Strahlentherapie:*

Datum Beginn:

Datum Ende:

Einzeldosis:

Gesamtdosis:

**3. Therapie der Hirnmetastasen**

a) OP: ja  nein  Datum:

Art der OP: Biopsie  komplette Resektion  inkomplette Resektion

b) *systemische Therapie:*

1. Chemotherapie: Schema: Zyklenanzahl:

Datum Beginn:

Datum Ende:

2. Hormontherapie: Substanz:

Datum Beginn:

Datum Ende:

3. Herceptintherapie: Schema: Zyklusanzahl:

Datum Beginn:

Datum Ende:

c) *Strahlentherapie:*

Datum Beginn:

Datum Ende:

1. WBRT: Einzeldosis: Gesamtosis:

2. Boost: ja  nein

Radiochirurgie: Dosis:

Fraktionierter Boost: Einzeldosis: Gesamtosis:

**Gesamtüberleben:**

Patientin verstorben: ja  Sterbedatum: Todesursache:

nein  Datum last-seen:

**Bildgebung nach Ende der Radiatio der Hirnmetastasen:**

CT  MRT  keine

Befund:



## 9 Thesen

1. Das zerebral metastasierte Mammakarzinom ist assoziiert mit Überlebenszeiten von wenigen Monaten nach Beginn der zerebralen Radiatio oder der Diagnose der Hirnmetastasen.
2. Das mittlere Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen beträgt circa 58 Jahre.
3. Das Alter bei Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen hat keinen Einfluss auf das Überleben bei zerebral metastasiertem Mammakarzinom.
4. Das initiale Tumorstadium (TNM) ist nicht mit dem Überleben nach Beginn der Strahlentherapie der Hirnmetastasen assoziiert.
5. Das Überleben unterscheidet sich nicht zwischen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem und hormonrezeptornegativem Tumor.
6. Bezüglich des HER2/neu-Status besteht eine Tendenz zu einem längeren Überleben bei Patientinnen mit HER2/neu-positiver Tumorerkrankung.
7. Für Patientinnen mit viszerale Fernmetastasen besteht kein Überlebensnachteil.
8. Eine begrenzte Anzahl von Hirnmetastasen (drei oder weniger) ist tendenziell mit einem längeren Überleben vergesellschaftet.
9. Die Größe der Hirnmetastasen beeinflusst die Überlebenszeit nicht.
10. Es gibt möglicherweise einen Überlebensvorteil für Patientinnen, die einer operativen Therapie zugeführt werden.
11. Es besteht eine Tendenz für einen Überlebensvorteil bei Anwendung einer Gesamtdosis der Ganzhirnbestrahlung von mehr als 35 Gy.
12. Der Boost nach Ganzhirnbestrahlung verlängert das Überleben signifikant.
13. Die Therapie mit Trastuzumab bei HER2-positiver Brustkrebserkrankung bedingt möglicherweise ein längeres Überleben.

## Lebenslauf

Name: Julia Kühnöl, geb. Hübner

Geburtsdatum: 29. März 1987

Geburtsort: Bernburg (Saale)

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet, 1 Kind

1993-2006 Schülerin der Musikschule Bernburg, Fächer Violine, Klavier, Gesang, Chor

1993-1997 Grundschule

1997-1999 Förderstufe

1999-2006 Gymnasium

2006 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

2006-2012 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle

2008 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2012 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Approbation

seit 2006 aktives Mitglied des Orchesters der Medizinischen Fakultät

seit 2013 Ärztin in Weiterbildung, Klinik für Innere Medizin II (Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie) des Universitätsklinikums Halle, Prof. Dr. med. M. Girndt

Halle, 10. Dezember 2014

---

(Julia Kühnöl)

## Erklärungen

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Promotion selbständig und ohne die Hilfe dritter verfasst wurde und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind als solche kenntlich gemacht und vollständig angegeben.

Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, 10. Dezember 2014

---

(Julia Kühnöl)

Hiermit erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist oder war.

Halle, 10. Dezember 2014

---

(Julia Kühnöl)

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Dirk Vordermark für seine Unterstützung, seinen fachlichen Rat und die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Promotionszeit. Er weckte in mir mit diesem Dissertationsthema nicht nur das Interesse für die Erkrankung des Mammakarzinoms sondern auch für das Gebiet der Strahlentherapie, das mich bis zum Erreichen der Approbation eng begleitete und immer Teil meines medizinischen Erfahrungsschatzes bleiben wird.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Sekretärinnen der Klinik für Strahlentherapie, insbesondere Frau Drehkopf und Frau Wolf, die mich stets vortrefflich bei der Beschaffung von Patientenakten unterstützten. Gleichwohl danke ich der Klinik für Innere Medizin IV (Prof. Schmoll, Prof. Müller-Tidow), der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe (Prof. Thomssen), der Klinik für Neurochirurgie (Prof. Strauß) des Universitätsklinikums Halle, sowie der Klinik für Neurochirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost Halle (Prof. Meisel) für die Zustimmung zur Akteneinsicht beziehungsweise für die Bereitstellung von Entlassungsberichten, Befunden und Arztbriefen.

Zuletzt danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung und stete Ermunterung zur Fertigstellung dieser Arbeit und meinem Ehemann Dr. Caspar Kühnöl für seine konstruktive Kritik, sein Verständnis und seine liebevolle Fürsorge.