

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Klinikum
Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Prognosefaktoren
zur Entstehung von Metastasen
des zentralen Nervensystems
und
zum Überleben der betroffenen Patientinnen
mit Mammakarzinom als Primärtumor**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Carina Caroline Csordas

aus
Offenbach am Main

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Friese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Friedrich-Wilhelm Kreth

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Y. Sorokina
Dr. S. Kahlert

Dekan: Prof Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2012

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	1
1.2 Metastasierung des Mammakarzinoms.....	2
1.2.1 Allgemeine Fernmetastasierung.....	2
1.2.2 Fernmetastasierung in das zentrale Nervensystem.....	2
1.3 Mechanismus der Metastasierung.....	4
1.3.1 Angiogenese.....	4
1.3.2 Invasion.....	4
1.3.3 Intravasation.....	5
1.3.4 Dissemination.....	5
1.3.5 Extravasation.....	5
1.3.6 Wachstum der Tumorzellen in neuem Gewebe und Bildung eines neuen Tumors.....	6
1.4 Formen der Metastasierung im zentralen Nervensystem.....	7
1.4.1 Solide, parenchymale ZNS-Metastasen.....	7
1.4.2 Meningeosis carcinomatosa.....	7
1.4.3 Metastasen des Rückenmarks.....	7
1.5 Symptome der ZNS-Metastasierung.....	8
1.5.1 Symptome bei soliden, parenchymalen ZNS-Metastasen.....	8
1.5.2 Symptome bei Meningeosis carcinomatosa.....	8
1.5.3 Symptome bei Rückenmarksmetastasen.....	9
1.6 Diagnostische Verfahren.....	10
1.6.1 Diagnostik bei dem Verdacht auf solide, parenchymale Metastasen im Zerebrum.....	10
1.6.2 Diagnostik bei dem Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa.....	10
1.6.3 Diagnostik bei dem Verdacht auf Rückenmarksmetastasen.....	11
1.7 Therapieoptionen.....	12
1.7.1 Therapieoptionen bei soliden, parenchymalen ZNS-Metastasen.....	12
1.7.1.1 symptomatische Therapie.....	12
1.7.1.2 lokoregionäre Therapie.....	13
1.7.1.3 palliative systemische Therapie.....	15
1.7.2 Therapieoptionen bei Meningeosis carcinomatosa.....	18
1.7.2.1 systemische Chemotherapie.....	18
1.7.2.2 intrathekale Applikation von Chemotherapeutika.....	18
1.7.2.3 Strahlentherapie.....	19
1.7.3 Therapieoptionen bei Rückenmarksmetastasen.....	20
2. Zentrale Fragestellung.....	21

	Seite
5. Diskussion.....	76
5.1 Repräsentativität des Studienkollektivs.....	77
5.2 Der Einfluss klinisch-pathologischer Charakteristika des Primärtumors auf die zeitliche Entstehung der ZNS-Metastasen.....	78
5.3 Der Einfluss klinisch-pathologischer Charakteristika des Primärtumors auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen.....	81
5.4 Einfluss der Behandlung des Primärtumors und der systemischen Behandlung vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen.....	85
5.5 Einfluss des Krankheitsverlaufs und der Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen.....	87
5.6 Einfluss der Erstmanifestation der ZNS-Metastasen auf die anschließende Überlebenszeit.....	88
5.7 Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasierung.....	94
5.8 Einfluss des weiteren Krankheitsverlaufs auf die Überlebenszeit.....	98
5.9 Veränderungen in den letzten 20 Jahren.....	101
6. Zusammenfassung.....	103
7. Literaturverzeichnis.....	110
8. Anhang.....	114
8.1 Grafikverzeichnis.....	114
8.2 Tabellenverzeichnis.....	116
Danksagung.....	118
Lebenslauf.....	119

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom der Frau ist in der Medizin ein häufig und intensiv untersuchtes Themengebiet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich bei dieser Erkrankung um die häufigste bösartige Neubildung bei der Frau in Deutschland und weltweit mit immer noch steigender Tendenz handelt. Zudem sind im Gegensatz zu anderen Neoplasien besonders häufig auch junge Patientinnen (Alter < 60 Jahre) betroffen.²²

Nach Angaben der „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) lag im Jahr 2002 die Inzidenz des Mammakarzinoms der Frau weltweit bei 1.151.298 Fällen. Damit war das Mammakarzinom bei insgesamt circa 10,9 Millionen neu aufgetretenen Neoplasien insgesamt in diesem Jahr die zweithäufigste Neoplasie nach dem Bronchialkarzinom mit 1.352.132 Neuerkrankungen.⁴⁹

Betrachtet man hingegen nur die weibliche Weltbevölkerung, so war in diesem Jahr das Mammakarzinom weltweit die mit Abstand häufigste maligne Neuerkrankung der Frau. Zum Vergleich stand an zweiter Stelle der Inzidenz das Zervixkarzinom mit 493.243 Neuerkrankungen. Es wurde zudem gezeigt, dass in allen untersuchten Ländern der Welt, für sich allein betrachtet (bis auf Japan), das Mammakarzinom die häufigste Inzidenz pro Jahr aufweist. In Japan trat das Mammakarzinom als dritthäufigste neoplastische Erkrankung nach dem kolorektalen Karzinom und dem Magenkarzinom auf. Insbesondere sind die Industrieländer von der Erkrankung betroffen, da dort über 50% der Neuerkrankungen auftraten.⁴⁹

Des Weiteren ist ein starker Anstieg der Inzidenz pro Jahr zu verzeichnen. Seit 1990 ist die Inzidenz jährlich um circa 0,5% weltweit gestiegen.⁴⁹

Trotz der hohen Inzidenz dieser Erkrankung konnten die Auswertungen der IARC aber auch zeigen, dass das Mammakarzinom, im Gegensatz zu anderen Neoplasien, eine wesentlich bessere Prognose aufweist. So ergab sich bei einer Mortalität von 410.712 ein Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von 0,35. Im Gegensatz dazu lag das Verhältnis aus Mortalität zu Inzidenz beim Bronchialkarzinom wesentlich höher bei 0,87.⁴⁹

Nach den Zahlen der „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“ (GEKID) aus dem Jahr 2006 bestätigt sich diese Auswertung auch für Deutschland. Im Jahr 2002 waren insgesamt 55.150 Neuerkrankungen zu verzeichnen. Das entspricht 26,8% aller neu aufgetretenen Neoplasien in diesem Jahr und 42,2% der Patientinnen waren jünger als 60 Jahre. Die Mortalität lag bei 17.780 Fällen. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz von 0,32. Das Mammakarzinom war auch in Deutschland in diesem Jahr die Haupttodesursache bei Frauen auf Grund von malignen Erkrankungen. Auch zeigt sich in dieser epidemiologische Untersuchung ein stetiger Anstieg der Inzidenz seit 1970, während bei der Mortalität seit Mitte der 1990er ein leichter Rückgang zu verzeichnen ist. Aktuell wird die relative 5-Jahres-Überlebensrate über alle Tumorstadien verteilt in dieser Auswertung der GEKID mit 79% angegeben.²²

1.2 Metastasierung des Mammakarzinoms

1.2.1 Allgemeine Fernmetastasierung

Das primäre Mammakarzinom stellt prinzipiell eine heilbare Erkrankung dar und wird mit kurativen Absichten behandelt. Die Heilungschancen richten sich hierbei nach dem Tumorstadium des Mammakarzinoms bei der Erstdiagnose. Die beste Prognose weisen kleine Tumore (pT1) ohne befallene axilläre Lymphknoten (N0) auf. Mit der Größenzunahme des Tumors und dem vermehrten Befall von axillären Lymphknoten sinkt auch die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Tumorfreiheit.³⁴

In knapp der Hälfte aller behandelten Patientinnen besteht eine lebenslange Tumorfreiheit. Der Rest entwickelt im Laufe der Zeit, nach einem tumorfreien Intervall, Fernmetastasen. Des Weiteren besteht bei circa 6% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bereits eine Fernmetastasierung.⁴⁵

Das metastasierte Mammakarzinom stellt in der Regel eine Multiorganerkrankung dar, die nicht kurativ behandelt werden kann. Nach Leitlinien ist die Therapie vor allem darauf ausgerichtet Symptome zu lindern und die Lebenszeit zu verlängern. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach dem Auftreten von Fernmetastasen liegt zwischen 2 und 5 Jahren.¹⁹

Nach Angaben des National Cancer Institute aus einer statistischen Auswertung der Jahre 1975-2004 liegt die geschätzte 5 Jahres Überlebensrate der Patientinnen mit einer Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms bei 26,7%. Für Patientinnen mit lokalisierter Erkrankung liegt diese Rate bei 98,0%.⁴⁵

Am häufigsten von Metastasen befallen ist bei diesen Patientinnen das Skelettsystem, gefolgt von der Lunge mit dem Pleuraraum, der Leber und dem zentralen Nervensystem. Des Weiteren können kutane und lokoregionäre Metastasen auftreten.¹⁹

1.2.2 Fernmetastasierung in das zentrale Nervensystem

Die Metastasierung des Mammakarzinoms in das zentrale Nervensystem (ZNS) hat in den letzten Jahren statistisch zugenommen. In Studien der 60er Jahre wurde die Inzidenz von ZNS-Metastasen durch ein Mammakarzinom mit ungefähr 11% angegeben. Im Gegensatz dazu liegt die Inzidenz in neueren Studien, wie beispielsweise von *Nathoo, Toms und Barnett* aus dem Jahre 2004 bei 15-20%. Eine Erklärung für den Inzidenzanstieg ist wahrscheinlich die starke Verbesserung der Bildgebung zur Erkennung der zerebralen Herde. Zum anderen liegt es wohl aber auch an der insgesamt verbesserten Therapie des Primärtumors und der bereits zuvor aufgetretenen Metastasen, da die Metastasierung in das ZNS in der Regel erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftritt. Unter diesen Gesichtspunkten ist der Inzidenzanstieg dieser Metastasierung beim Mammakarzinom gut nachvollziehbar.^{26, 44}

Gerade das Auftreten von ZNS-Metastasen wird häufig als der Eintritt in das Endstadium der Erkrankung angesehen, da unbehandelt die mediane Überlebenszeit bei ungefähr 2 Monaten liegt. Ist eine lokoregionäre Behandlung in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes der Patientin noch möglich, steigt die mediane Überlebenszeit auf ungefähr 6 Monate an.³⁵

Zu den Risikofaktoren für das Auftreten von ZNS-Metastasen zählen junges Alter (<50 Jahre), ein Hormonrezeptor-negativer Status, eine BRCA1-Genmutation und ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus.³⁰

1.3 Mechanismus der Metastasierung

Die Metastasen des zentralen Nervensystems entwickeln sich durch hämatogene Streuung von Tumorzellen aus dem primären Tumor.

Um erfolgreich metastasieren zu können, müssen die einzelnen Tumorzellen zahlreiche Einzelschritte erfolgreich bewältigen.

Diese Metastasierungskaskade kann in folgende Schritte unterteilt werden:

- I. Angiogenese
- II. Invasion
- III. Intravasation
- IV. Dissemination
- V. Extravasation
- VI. Wachstum der Tumorzellen in neuem Gewebe und Bildung eines neuen Tumors^{5, 64}

1.3.1 Angiogenese

Unter Angiogenese versteht man die Neubildung von Gefäßen im Bereich des Tumors. Diese Neubildung der Gefäße wird durch Wachstumsfaktoren hervorgerufen, die von den Tumorzellen selbst produziert und an das umliegende Gewebe abgegeben werden. Zu diesen Faktoren gehören *fibroblast growth factor family*, *transforming growth factor- α* , *Angiogenin*, *vascular permeability growth factor* und *vascular endothelial growth factor*. Die dadurch verbesserte Blutversorgung des Tumors hat dessen Größenzunahme zur Folge.^{5, 64}

1.3.2 Invasion

Unter Invasion versteht man das Loslösen der einzelnen Tumorzellen aus dem eigenen Zellverband und die Adhäsion zur umliegenden extrazellulären Matrix.

Die Lösung aus dem Zellverband gelingt den Tumorzellen durch Auflösung der Zell-Zell-Kontakte untereinander (Auflösung homotypischer Zell-Zell-Kontakte), indem die Expression von Adhäsionsmolekülen, die diese Kontakte bilden, an der Zelloberfläche vermindert wird. Ein wichtiger Vertreter dieser Adhäsionsmoleküle, die homotypische Zell-Zell-Kontakte ausbilden, ist das *E-Cadherin*.

Im nächsten Schritt ist es für die Tumorzellen essentiell, Kontakt zum umliegenden Gewebe aufzunehmen. Diese Kontaktaufnahme geschieht auch wieder über Adhäsionsmoleküle. Es kommt zu einer Überexpression von Adhäsionsmolekülen, die Kontakt zwischen Tumorzellen und Endothelzellen bzw. der umliegenden extrazellulären Matrix herstellen (heterotypische Zell-Zell-Kontakte bzw. Zell-Matrix-Kontakte). Vertreter für Adhäsionsmoleküle, die heterotypische Zell-Zell-

Kontakte oder Zell-Matrix-Kontakte ausbilden, sind beispielsweise Moleküle der Integrinfamilie wie *LFA-1*.^{5, 64}

1.3.3 Intravasation

Unter Intravasation versteht man das Durchwandern der extrazellulären Matrix und das Durchbrechen der Basalmembran. Durch diesen Vorgang erhalten die Tumorzellen Kontakt zur Blutbahn.

Die Fähigkeit, sich aktiv fortbewegen zu können, erhalten die Tumorzellen durch eine Hochregulation von mobilitätsbegünstigenden Proteinen wie *scatter factor* oder *autocrine motility factor*. Zudem ist die Degradation von extrazellulären Matrixkomponenten eine wichtige Voraussetzung für die aktive Bewegung durch die Matrix. Durch eine Überexpression von Hydrolasen, wie Serinprotease, Cathepsine und Matrixmetalloproteasen, durch die Tumorzellen kann diese Degradation bewerkstelligt werden.

Das anschließende Durchbrechen der Basalmembran erfolgt ebenfalls durch die Überexpression von Hydrolasen, insbesondere von Metalloproteasen, zu denen die *Typ-IV-Kollagenasen* gerechnet werden.^{5, 64}

1.3.4 Dissemination

Unter Dissemination versteht man die Verteilung von Tumorzellen im Organismus über die Gefäßbahnen.^{5, 64}

1.3.5 Extravasation

Unter Extravasation versteht man die Einspülung von Tumorzellen in das Kapillarbett eines anderen Organs und das anschließende Durchbrechen der dortigen Kapillarwand. Dadurch können die Tumorzellen in das Gewebe des betroffenen Organs gelangen und sich dort ansiedeln.

Der Mechanismus der Extravasation entspricht der zuvor beschriebenen Invasion und Intravasation. Über heterotypische Zell-Zell-Kontakte können sich die Tumorzellen an die Endothelzellen der Kapillaren binden. Durch die Sekretion von Hydrolasen können die Tumorzellen erneut die Basalmembran durchbrechen und in das fremde Gewebe eindringen.^{5, 64}

1.3.6 Wachstum der Tumorzellen in neuem Gewebe und Bildung eines neuen Tumors

Nach der Ansiedelung im fremden Gewebe kommt es erneut zu einer Angiogenese, wodurch sich die Zellen vermehren können und das Wachstum der Metastase verursachen.^{5, 64}

1.4 Formen der Metastasierung im zentralen Nervensystem

1.4.1 Solide, parenchymale ZNS-Metastasen

Die häufigste Form der Metastasierung im ZNS stellen die soliden, parenchymalen intrazerebralen Metastasen dar.

Sie bilden sich durch Anlagerung von Tumorzellen im Hirnparenchym. Sie können als einzelner Herd vorliegen. In über 50% der Fälle liegt jedoch ein multipler Befall des Gehirns vor.

Solide intrazerebrale Metastasen können sich im gesamten Cerebrum, Cerebellum und Hirnstamm entwickeln. Besonders häufig finden sie sich im Frontallappen, da die zerebrale Blutversorgung in diesem Bereich besonders ausgeprägt ist.

Solide intrazerebrale Metastasen finden sich besonders häufig bei Patientinnen, bei denen der Primärtumor vom duktalem Typ ist.^{9, 17}

1.4.2 Meningeosis carcinomatosa

Etwa 5% aller Mammakarzinom-Patientinnen entwickeln im Laufe der Erkrankung eine Meningeosis carcinomatosa (MC). Das Mammakarzinom ist somit die häufigste Ursache für die Entstehung einer MC überhaupt.

Die Tumorzellen siedeln sich hier an den Leptomeningen - der Arachnoidea und der Pia mater - an und proliferieren zu soliden Metastasen. Im Verlauf lösen sich einzelne Zellen aus dem Verband, werden an den Subarachnoidalraum abgegeben und über den Liquor cerebrospinalis verteilt.

Die MC findet sich besonders häufig bei Patientinnen, bei denen der Primärtumor vom lobulären Typ ist.^{9, 17}

1.4.3 Metastasen des Rückenmarks

Eine extrem seltene Form der Metastasierung in das ZNS stellt der Befall des Rückenmarks dar, bei dem sich die Tumorzellen direkt im Rückenmarksparenchym ansiedeln.^{9, 17}

1.5 Symptome der ZNS-Metastasierung

Derzeit gibt es keine Empfehlungen, um ein Routine-Screening auf asymptomatische ZNS-Metastasen durchzuführen. Beim Staging und in den Nachkontrollen beschränken sich die meisten Richtlinien, neben der Untersuchung der Brust, auf einen Ultraschall der Leber, eine Skelettszintigraphie und einen Röntgenthorax zur Beurteilung der Lunge.⁴³

Daher werden asymptomatische ZNS-Metastasen meist nur zufällig, bei der Suche nach anderen Metastasen, zum Beispiel bei dem Verdacht auf Knochenmetastasen am Schädelknochen, gefunden. In den meisten Fällen werden die Metastasen erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert.

1.5.1 Symptome bei soliden, parenchymalen ZNS-Metastasen

Die Symptome bei soliden ZNS-Metastasen sind vielfältig und richten sich vor allem nach der Lokalisation der einzelnen Metastasen.

Ist beispielsweise der Occipitallappen betroffen, kann es zu Visusstörungen kommen. Ein Befall des motorischen Kortex kann zu Paresen einer oder mehrerer Extremitäten führen. Ist der Frontallappen befallen, können Wesensveränderungen auftreten. Metastasen im Kleinhirn führen vor allem zu Ataxien und Gleichgewichtsstörungen. Durch die Metastasen können auch epileptische Anfälle, fokaler oder generalisierter Art, ausgelöst werden.

Das häufigste Symptom stellen Kopfschmerzen dar, die bei 24 bis 48% der Patientinnen auftreten. Oft sind diese auch mit Übelkeit und Erbrechen assoziiert. Die Symptomatik wird dabei durch das perifokale Ödem um die Metastasen hervorgerufen.

Weitere Symptome können kognitive Einbußen und Merkfähigkeitsverschlechterung sein.³⁹

1.5.2 Symptome bei Meningeosis carcinomatosa

Die MC tritt meistens durch eine generalisierte Symptomatik in Erscheinung. Im Vordergrund stehen auch hier Kopfschmerzen. Meistens werden erst bei einer eingehenden neurologischen Untersuchung Defizite gefunden, die den Patientinnen im Alltag nicht bewusst waren. Diese neurologischen Defizite betreffen häufig die Hirnnerven III, IV, VI, VII und VIII.³⁹

1.5.3 Symptome bei Rückenmarksmetastasen

Bei Rückenmarksmetastasen kommt es zu einer Volumenzunahme des Rückenmarks im Wirbelkanal, wodurch es zu einer Kompression des Rückenmarks kommt. Die daraus resultierenden Symptome sind vor allem Sensibilitätsstörungen und Kraftverlust, insbesondere der unteren Extremitäten, manifeste Paresen und Blasen-Mastdarm-Entleerungsstörungen.³⁶

1.6 Diagnostische Verfahren

1.6.1 Diagnostik bei dem Verdacht auf solide, parenchymale Metastasen im Zerebrum

Der Goldstandard zur Diagnose von soliden ZNS-Metastasen stellt zurzeit die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) mit intravenöser Gadolinium-Kontrastmittel-Gabe dar. Das MRT ist in der Lage Metastasen viel sensitiver darzustellen als vergleichsweise das cranielle Computertomogramm (CCT). In einer Arbeit von *Schellinger et al.* konnte gezeigt werden, dass bei über 30% der Patienten, bei denen durch ein CCT nur eine solitäre Metastase diagnostiziert wurde, im MRT tatsächlich mehrere Herde gefunden wurden.⁵³

Da die Anzahl und genaue Größe der Metastasen bei der Wahl der spezifischen Therapie einen wichtigen Entscheidungsaspekt darstellt, ist das MRT als obligatorisch bei der Diagnostik anzusehen. Nur in den Fällen, in denen die genaue Anzahl an Metastasen keine zusätzliche therapeutische Relevanz aufweist, beispielsweise das Vorliegen von multiplen Herden (> 5 Herde) bereits im CCT, kann das MRT keinen weiteren Nutzen erbringen. In diesen Fällen ist ein CCT als Bildgebung ausreichend.³⁰

1.6.2 Diagnostik bei dem Verdacht auf Meningeosis carcinomatosa

Der Goldstandard zur Diagnose einer MC ist der direkte zytologische Tumorzellnachweis aus dem Liquor. Dabei ist die Gewinnung von einer ausreichenden Menge Liquor (> 10ml) und die umgehende Aufarbeitung des selbigen von hoher Bedeutung. Oft ist eine Wiederholung der Punktion notwendig um die Tumorzellen nachzuweisen. Nach zweimalig negativen Punktionsergebnissen ist der diagnostische Wert weiterer Punktionen als gering einzuschätzen.⁴⁶

Bei der ersten Liquoruntersuchung liegt die Sensitivität bei ungefähr 60%. Dieses Ergebnis kann durch eine Wiederholung der Untersuchung auf einen Wert von 80% gesteigert werden.⁷

Da nicht alle Fälle durch eine Liquorpunktion eindeutig identifiziert werden können stellt das MRT der gesamten Neuroaxis mit intravenöser Gadolinium-Kontrastmittel-Gabe ein weiteres wichtiges diagnostisches Mittel dar. Das MRT sollte dabei möglichst vor der Lumbalpunktion erfolgen, weil eine mögliche postpunktionelle Kontrastmittelanreicherung der Meningen zu Unsicherheiten in der Auswertung führen kann. Die von Tumorzellen befallenen Bereiche der Leptomeningen zeigen eine deutliche Kontrastmittelaufnahme im MRT. Als weiteres Indiz für eine MC sprechen erweiterte innere Liquorräume in den koronaren zerebralen Schnitten.⁴⁶

Ist ein MRT nicht verfügbar oder kontraindiziert, kann auch eine CT-Untersuchung durchgeführt werden. Mit dieser sind ebenfalls die vergrößerten Ventrikel zu erkennen, sowie nach Kontrastmittelgabe auch kleinere Tumorknoten entlang der Meningen. Jedoch sind mit dieser Methode knochen nahe Bereiche des Subarachnoidalraums schwer zu beurteilen. Zu diesen Bereichen gehören die Schädelbasis und der Spinalkanal.⁴⁶

Zusätzlich kann eine biochemische Analyse des Liquors unspezifische Hinweise auf das Vorliegen einer MC bieten. Dazu zählt eine Glukoseerniedrigung, eine Protein- und Laktaterhöhung, eine Erhöhung des IgG-Indexes und ein erhöhter Liquordruck.⁷

Abschließend ist der Nachweis von Tumormarkern im Liquor eine weitere Möglichkeit die MC zu diagnostizieren. Im Falle des Mammakarzinoms spielt dabei der Nachweis einer Erhöhung des Tumormarkers CEA (Carcinoembryonales Antigen) im Liquor eine wichtige Rolle. Da das Molekül aber auch durch Diffusion über die Blut-Hirn-Schranke in den Liquorraum eindringen kann, ist es unerlässlich, die Tumormarkerkonzentration zusätzlich im Serum zu bestimmen. Im Normalfall beträgt die Konzentration des CEA im Liquor, wie bei anderen Molekülen von vergleichbarer Größe, 1% der Konzentration im Serum. Ist der prozentuale Anteil des CEA im Liquor überdurchschnittlich erhöht, kann mit großer Wahrscheinlichkeit von einem leptomeningealen Tumorbefall ausgegangen werden. Ist die Konzentration des CEA im Liquor sogar höher als im Serum ist die Diagnose einer MC gesichert.^{12, 24}

1.6.3 Diagnostik bei Verdacht auf Rückenmarksmetastasen

Den Goldstandard zur Diagnose von Metastasen des Rückenmarks stellt auch an dieser Stelle wieder das MRT mit intravenöser Gadolinium-Kontrastmittel-Gabe dar. Das Kontrastmittel lagert sich in den Tumorzellen an und lässt die Metastasen im MRT-Bild deutlich erscheinen. Zudem lässt sich in den T2-gewichteten Aufnahmen gut das Umgebungsödem um die Metastasen herum darstellen.

Durch das Aufkommen der verbesserten MRT-Diagnostik und ihrer hohen Sensitivität sind frühere Techniken wie konventionelles Röntgen der Wirbelsäule, Myelographie mit oder ohne anschließendem CT und die Liquorpunktion in den Hintergrund getreten, da ihre Sensitivität zur Entdeckung von Metastasen des Rückenmarks deutlich geringer ist.³¹

1.7 Therapieoptionen

1.7.1 Therapieoptionen bei soliden, parenchymalen ZNS-Metastasen

1.7.1.1 symptomatische Therapie

Kortikosteroide

Die Metastasen werden oft von einem vasogenen Hirnödem umgeben, das durch die Störung der Blut-Hirn-Schranke entsteht, da es zu einer vermehrten Permeabilität des Kapillarendothels kommt.³²

Dies stellt eine zusätzliche Volumenzunahme des Gehirns zu den Metastasen dar und erhöht den intrakraniellen Druck. Dieser ist für eine Vielzahl von Symptomen der Patientinnen verantwortlich. Zu diesen zählen beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Das entstandene Ödem kann durch die Gabe von Kortikosteroiden sehr schnell behandelt werden. Bereits eine Stunde nach erstmaliger Kortikosteroidgabe verringert sich die Permeabilität der Hirnkapillaren und das Umgebungsödem bildet sich zurück. Eine Reduktion der Tumorgroße ist mit Kortikosteroiden bis zu 15% möglich.²⁹

Das am häufigsten angewendete Kortikosteroid ist Dexamethason. Die empfohlene Dosis richtet sich vor allem nach der Ausprägung der Symptome und variiert zwischen 4 und 100mg pro Tag.^{29, 61}

In einer randomisierten Studie von *Vecht* (1994) konnte gezeigt werden, dass eine Tagesdosis von 4mg Dexamethason bei leichten Symptomen als ausreichend zu erachten ist. Es wurden insgesamt 96 Patientinnen in dieser Studie untersucht. Diese erhielten entweder 4, 8 oder 16mg Dexamethason pro Tag. Dabei zeigte sich, dass die Verbesserung der Symptome in allen Gruppen gleich war, jedoch die Nebenwirkungen mit steigender Dosis zunahmen.⁶⁰

Die Dosis an Kortikosteroiden sollte daher so niedrig wie möglich gehalten werden. Zu den Nebenwirkungen gehören Muskelschwäche, Cushing-Symptomatik, gestörter Glukose-Stoffwechsel, peptische Ulzera des Magens und psychische Komplikationen.²⁹

Bei schweren neurologischen Defiziten wird eine intravenöse Bolusgabe von 40mg Dexamethason empfohlen, gefolgt von 3-4 x 4-8 mg Dexamethason oral pro Tag.⁶¹

Nach erfolgreicher Behandlung der Symptome durch Kortikosteroide sollten sie in 2 bis 3 Wochen ausgeschlichen werden. Es wird empfohlen, bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand, die Dosis alle 4 Tage um 50% zu senken. Treten während des Ausschleichungsprozesses bei den Patientinnen erneut Symptome auf, so sollte die Dosis nur alle 8 Tage um 25% verringert werden.²⁹

Antikonvulsiva

Werden durch die Metastasen fokale oder generalisierte epileptische Anfälle ausgelöst, ist die Gabe von Antiepileptika unabdingbar.

Bei Patientinnen, bei denen keine epileptischen Anfälle auftreten, ist von einer primären prophylaktischen Gabe von Antiepileptika Abstand zu nehmen. Bis jetzt konnte in Studien nicht nachgewiesen werden, dass dies einen positiven Effekt auf das Ausbleiben von epileptischen Anfällen im weiteren Verlauf ausüben könnte.⁵⁵

1.7.1.2 Lokoregionäre Therapie

Die Auswahl der lokoregionären Behandlung der intrazerebralen Metastasen der einzelnen Patientin richtet sich derzeit in erster Linie nach dem Ausmaß der Metastasierung und dem Allgemeinzustand. Die Behandlung erfolgt neurochirurgisch oder strahlentherapeutisch. Eine Kombination aus verschiedenen Verfahren ist ebenfalls möglich. Um für die Patientin die individuell beste Therapieoption auszuwählen sollte bei der Therapieplanung eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen behandelndem Gynäkologen, den Radiologen und den Neurochirurgen erfolgen. Es stehen folgende Therapieoptionen zur Auswahl:

Ganzhirnbestrahlung

Bei Patientinnen mit multiplen intrazerebralen Metastasen stellt die Ganzhirnbestrahlung nach wie vor die Therapie der Wahl dar. Das Therapieziel ist dabei vor allem palliativer Natur. Das Zielvolumen der Bestrahlung umfasst den gesamten Schädelinhalt. Ist der Temporallappen metastasenfrei liegt die kaudale Feldgrenze entlang einer Linie ausgehend von den lateralen Augenbrauen über den äußeren Gehörgang bis zum Unterrand der Okzipitalschuppe. Ist der Temporallappen ebenfalls betroffen, ist es erforderlich die Bestrahlung auf das so genannte „Helmfeld“ zu erweitern. Dieses schließt dann die Lamina cribrosa und die unteren Pole der Temporallappen vollständig mit ein. Die Bestrahlung erfolgt über zwei laterale Gegenfelder mit ultraharter Röntgenstrahlung oder Gammastrahlen.²³

Über die Jahre wurde eine Vielzahl von Studien zur Effektivität von verschiedenen Bestrahlungsregimen durchgeführt. Durchgesetzt hat sich die Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 30Gy, welche über einen Zeitraum von 2 Wochen in 10 Sitzungen appliziert wird.³³

Neurochirurgische Resektion

Die neurochirurgische Resektion von intrazerebralen Metastasen hat ein kuratives Behandlungsziel. Sie kommt für Patientinnen in Frage, bei denen eine einzelne Metastase vorliegt und diese sich in einem operativ gut erreichbaren Hirngebiet befindet. Des Weiteren muss sich die extrakranielle generalisierte Erkrankung in einer stabilen und gut kontrollierten Phase befinden, da ein guter Allgemeinzustand die Voraussetzung für die Durchführung eines solchen operativen Eingriffes ist.⁵⁴

Radiochirurgie

Unter dem Begriff der Radiochirurgie werden alle Bestrahlungstechniken zusammengefasst, die durch stereotaktische Koordinaten, das heißt über ein Computersystem errechnete Koordinaten, stark fokussierte ionisierende Strahlung auf ein zuvor definiertes Zielgewebe applizieren. Der Vorteil gegenüber der Ganzhirnbestrahlung liegt bei diesen Techniken darin, dass die Bestrahlung der Metastasen unter optimaler Schonung des restlichen Hirngewebes erfolgen kann.²³

Die Radiochirurgie ist vor allem für Patientinnen geeignet, die sich in gutem Allgemeinzustand befinden und kein diffuses Metastasierungsmuster des ZNS aufweisen. Studien aus dem Bereich der Neurochirurgie und therapeutischen Radiologie haben gezeigt, dass der Erfolg der Bestrahlung, gemessen am Überleben umso höher liegt, je weniger Herde vorhanden sind. So haben Patientinnen

mit 1-3 Herden eine bessere Prognose, als Patientinnen bei denen mehr als 4 Herde stereotaktisch bestrahlt werden.¹⁶

Die am häufigsten angewandte Methode der Radiochirurgie stellt derzeit die perkutane stereotaktische Bestrahlung mit Photonen oder Gammastrahlen, das so genannte Gamma-Knife, dar. Dabei wird durch eine vorangegangene Planungsbildgebung das Zielvolumen festgelegt. Der Kopf der Patientin wird bei der Behandlung in einem Ring oder in einem individuell angefertigten Helm fixiert, damit der Computer durch die definierte Lage des Kopfes im Raum die Lokalisation des Zielvolumens ermitteln kann. Mit diesen Daten kann dann die Strahlung millimetergenau auf das Zielvolumen appliziert werden.²³

Eine neuere, viel versprechende Alternative zu dem Gamma-Knife stellt das Cyber-Knife dar.

In einer vergleichenden Studie der beiden Methoden durch das „europäische Cyber-Knife Zentrum München“ konnte gezeigt werden, dass die Bestrahlungserfolge mit dem Cyber-Knife oder dem Gamma-Knife gleichwertig sind. Zudem wurde gezeigt, dass mit dem Cyber-Knife das Zielvolumen homogener bestrahlt wird und das periphere Gewebe einer geringeren Strahlenbelastung ausgesetzt ist.⁶⁵

Bei dem Cyber-Knife ist das stereotaktische Zielsystem mit einer Röntgenkamera verbunden, die zeitgleich zur Bestrahlung dem Computer Informationen über die momentane Lage des Zielvolumens (der Metastase) im Raum gibt. Dies hat den Vorteil, dass die Berechnung des Zielvolumens nicht über eine vorangegangene Planungsbildgebung errechnet wird, sondern sich auf die aktuelle Lage des Zielvolumens im Raum bezieht. So können kleinste Bewegungen von dem System wahrgenommen und durch Anpassung des Strahlenverlaufs kompensiert werden. Das hat zur Folge, dass der Gebrauch eines Ring- oder Helmsystems zur Fixation des Kopfes bei der Bestrahlung nicht länger erforderlich ist.⁴²

1.7.1.3 palliative systemische Therapie

Systemische Chemotherapie

Die Auswirkung der systemischen Chemotherapie auf solide intrazerebrale Metastasen ist immer noch ungeklärt und kontrovers diskutiert.

Dies liegt nicht zuletzt daran, dass die Blut-Hirn-Schranke das Eindringen vieler Chemotherapeutika in das Hirnparenchym verhindert. Hinzu kommt die Expression von *P-Glykoproteinen* auf den Endothelzellen der Hirnkapillaren, die den aktiven Transport einiger Substanzen in die Blutbahn zurück vermitteln. Zu diesen Substanzen gehören Anthracycline, Taxane und Vinca-Alkaloide. Daher können viele der in der Mammakarzinomtherapie verwendeten Chemotherapeutika, wie Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Docetaxel und Vinorelbin, nicht ausreichend in das Hirnparenchym eindringen.²⁰

Zu den ZNS-gängigen Chemotherapeutika gehören^{39, 47}:

- Temozolomid
- Topotecan
- Idarubicin
- Liposomales Doxorubicin
- Methotrexat
- Fluorouracil
- Carboplatin
- Cisplatin

Da die meisten Chemotherapeutika somit die Blut-Hirn-Schranke nicht ausreichend passieren können, ist ihre Wirkung auf die soliden intrazerebralen Metastasen bis heute fraglich.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Studien durchgeführt, welche die Auswirkung von Chemotherapie auf solide intrazerebrale Metastasen untersucht haben und zu den unterschiedlichsten Ergebnissen gekommen sind.

In einer Studie von *Oberhoff et al.* wurde die Wirkung von Topotecan bei 16 Brustkrebspatientinnen mit ZNS-Metastasen untersucht. In dieser Studie stellte die Chemotherapie den alleinigen primären Therapieansatz dar. Bei einer Patientin kam es zur Vollremission der Metastasen, bei fünf Patientinnen zu einer Teilremission. Diese Ergebnisse lassen auf eine intrazerebrale Wirkung des Chemotherapeutikums schließen.⁴⁷

Vor allem kam auch die Frage auf, ob durch eine vorausgehende Ganzhirnbestrahlung die Blut-Hirn-Schranke eventuell soweit beschädigt würde, dass Chemotherapeutika diese passieren und auf intrazerebrale Metastasen wirken könnten.

Eine retrospektive Analyse von 174 Patientinnen von *Bartsch et al.* zeigte eine signifikante Verlängerung des Überlebens von Brustkrebspatientinnen durch eine palliative Chemotherapie nach Ganzhirnbestrahlung.³

Auf der anderen Seite konnte jedoch eine prospektiv angelegte Phase II Studie von *Fortin et al.* eine Auswirkung von Chemotherapeutika auf Brustkrebspatientinnen nicht bestätigen. In dieser Studie

wurden insgesamt 38 Patientinnen mit intrazerebralen Metastasen mit intraarteriell verabreichtem Carboplatin oder Methotrexat behandelt. Diese Studie konnte, trotz der kleinen Fallzahl, zeigen, dass eine systemische Chemotherapie ein viel versprechender Therapieansatz für Patientinnen mit ZNS-Metastasen bei kleinzelligem Lungenkarzinom, Lungenadenokarzinom, Ovarialkarzinom und Lymphomen darstellt. Ein positiver Effekt für Brustkrebspatientinnen konnte nicht gefunden werden.²¹

Endokrine Therapie

In der Therapie von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom hat sich bereits gezeigt, dass eine adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen einen signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Patientinnen hat.¹⁸

Bei Tamoxifen handelt es sich um ein lipophiles Antiöstrogen. Es kann die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden. Dies konnte durch Studien von *Lien et al.* belegt werden, in denen hohe Tamoxifenkonzentrationen in den Hirntumoren selbst nachgewiesen wurden. Die Tamoxifenkonzentration im Tumorgewebe lag dabei um das 46-fache höher als im Serum.³⁸

Trotz der guten Liquorgängigkeit ist bis heute nicht sicher, ob Tamoxifen Einfluss auf die ZNS-Metastasen ausüben kann, da es noch keine groß angelegten klinischen Studien gibt, die diese Thematik untersucht haben.

Allerdings sind in der Literatur einzelne Case-Reports zu finden, in denen Tamoxifen einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen genommen zu haben scheint.

In einem Case Report berichten *Pors et al.* über eine 68-jährige Patientin mit multiplen ZNS-Metastasen, die durch generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle, Gedächtnisstörungen und Aphasie auffällig wurde. Bei dieser Patientin wurde eine Monotherapie mit Tamoxifen durchgeführt. Die Symptome bildeten sich innerhalb von 3 Monaten fast vollständig zurück. Unter dieser Therapie war die Patientin insgesamt 58 Monate in partieller Remission, bis es wieder zu einer Tumorprogression kam.⁵⁰

Salvati et al. berichten in ihrem Case Report von 3 Patientinnen mit ZNS-Metastasen bei denen ebenfalls Tamoxifen in der Therapie eingesetzt wurde. Zwei Patientinnen überlebten mit dieser Therapie 5 Jahre, eine Patientin 6 Jahre.⁵²

Antikörper-Therapie

Eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab wird bei Patientinnen durchgeführt, bei denen im Primärtumor ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus (human epidermal growth factor receptor 2) nachgewiesen werden kann. Dieser Rezeptor wird an der Zelloberfläche exprimiert und gehört zu der Familie der epidermalen Wachstumsfaktoren. Dieser Rezeptor stimuliert die Zellproliferation der Tumorzellen und hemmt die Apoptose.^{25, 48}

Die Wirkung einer Antikörpertherapie auf die intrazerebralen Metastasen ist noch weitestgehend ungeklärt, da Trastuzumab, wie auch viele der klassischen Chemotherapeutika, zu den nicht liquorgängigen Pharmazeutika gehört und die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Die Konzentration von Trastuzumab im Liquor cerebrospinalis liegt ungefähr um das 200-fache niedriger als im Serum.^{20, 23}

Analog zu den Chemotherapeutika wird in den letzten Jahren vermutet, dass mit einer Trastuzumab-Therapie bei Her2/neu-positiven Patientinnen in Verbindung mit einer Ganzhirnbestrahlung eine

Verbesserung des Therapieerfolges erzielt werden kann. Die Hypothese ist, wie bei der systemischem Chemotherapie, dass es durch die Ganzhirnbestrahlung zu einem Schaden der Blut-Hirn-Schranke kommt, wodurch die Permeabilität für Trastuzumab erhöht wird.

Bartsch et al. untersuchten in einer Studie 17 Her2/neu-positive Patientinnen mit ZNS-Metastasen. Bei diesen Patientinnen wurde nach einer Ganzhirnbestrahlung eine Trastuzumab-Therapie durchgeführt. Als Kontrollgruppe wurden 36 Her2/neu-positive Patientinnen untersucht, bei denen lediglich eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde. In dieser Studie lag die Überlebenszeit bei den Patientinnen, die Trastuzumab erhalten hatten, signifikant höher.⁴

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte eine retrospektive Studie der Universität München einen positiven Einfluss einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab bei Vorhandensein von ZNS-Metastasen nicht bestätigen. Insgesamt wurden in dieser Studie 136 Her2/neu-positive Patientinnen untersucht, bei denen eine Antikörpertherapie durchgeführt wurde. In diesem Kollektiv entwickelten insgesamt 42 Patientinnen ZNS-Metastasen. In der Datenauswertung dieser Patientinnen konnte kein signifikanter Einfluss einer Antikörpertherapie auf die Entstehung oder Behandlung der ZNS-Metastasen gezeigt werden. Somit erscheint in dieser Studie eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab ineffektiv in der Vorbeugung oder Behandlung von ZNS-Metastasen bei Her2/neu-positiven Patientinnen zu sein. Jedoch wurde in dieser Studie nicht auf die lokoregionäre Behandlung, insbesondere die Ganzhirnbestrahlung, der Patientinnen mit ZNS-Metastasen eingegangen.⁵⁸

1.7.2 Therapieoptionen bei Meningeosis carcinomatosa

Die MC betrifft nicht nur die Leptomeningen sondern ist eine Erkrankung des kompletten Liquorraums. Daher wird eine Behandlung des gesamten Subarachnoidalraums angestrebt. Folgende Therapieoptionen stehen zur Verfügung:

1.7.2.1 systemische Chemotherapie

Das Ziel der systemischen Chemotherapie ist vor allem die Sanierung der soliden leptomeningealen Metastasen. Die Therapie wird mit liquorgängigen Chemotherapeutika durchgeführt. Insbesondere eine Hochdosis-Methotrexat-Therapie scheint viel versprechende Ergebnisse zu liefern.

Glantz et al. konnten mit ihrer Studie an 16 Meningeosis carcinomatosa-Patientinnen bei 13 Patientinnen mit einer Hochdosis-Methotrexat-Monotherapie eine Liquorsanierung erzielen. Das mediane Überleben lag bei dieser Studie bei 13,8 Monaten.⁴⁶

Der Vorteil der systemischen Chemotherapie liegt insbesondere darin, durch den direkten Angriff auf die soliden leptomeningealen Metastasen, welche häufig direkten Anschluss an die Blutbahn haben, diese zu verkleinern oder gar zu zerstören. Dadurch wird die rasche Rekolonisation des Subarachnoidalraums, durch die sich vom soliden Tumor abspaltenden Zellen, verhindert.⁴⁶

1.7.2.2 intrathekale Applikation von Chemotherapeutika

Auch wenn bei der systemischen Chemotherapie zumeist liquorgängige Chemotherapeutika wie Methotrexat verwendet werden, kann durch intravenöse Gabe dieser Medikamente im Liquor cerebrospinalis nur eine begrenzte Konzentration erreicht werden. Insbesondere beim Nachweis von einer Großzahl an nicht-adhärenenten Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis wird eine intrathekale Gabe von Chemotherapeutika notwendig.

Die Applikation kann initial lumbal erfolgen. Es sollte aber von multiplen lumbalen Applikationen Abstand genommen werden. Nach Einleitung der Therapie wird daher bei den meisten Patientinnen ein subgaleales Reservoir (Rickham oder Omay) mit Anschluss an das Ventrikelsystem angelegt. Dadurch können die Chemotherapeutika, die häufig eine kurze Halbwertszeit haben (Methotrexat 24-48h, Thiotepa < 1h, Cytarabin 3-4h), viel schneller im Ventrikelsystem wirken. Zum anderen ist die Applikation über diese Reservoirs für die Patientinnen weniger schmerzhaft und mit keinen postpunktionellen Beschwerden verbunden. Wird die Reservoiranlage von den Patientinnen abgelehnt oder befindet sich die Patientin bereits in einem terminalen Krankheitsstadium kann jedoch auch auf eine Reservoiranlage verzichtet werden und die Therapie über Lumbalpunktionen erfolgen.

In Deutschland sind für die intrathekale Chemotherapie nur Methotrexat, Thiotepa und Cytarabin zugelassen, wobei in der Therapie der MC auf Grund eines Mammakarzinoms in der Regel Methotrexat verwendet wird.⁴⁶

Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und wird meist 2-mal wöchentlich appliziert. Die verabreichte Einzeldosis liegt dabei zwischen 12-15mg Methotrexat intrathekal. Um einer systemischen

Methotrexatwirkung vorzubeugen wird der Patientin supportiv für 48 Stunden nach jeder Injektion alle 6 Stunden 15mg Folsäure oral, beginnend 6 Stunden nach der Injektion, verabreicht.

Die Therapie gilt als erfolgreich und kann beendet werden, wenn bei 2-3 aufeinander folgenden Lumbalpunktionen keine Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis mehr nachgewiesen werden können.¹⁴

Versagt die intrathekale Therapie mittels Methotrexat und kommt es daher zu keinem Rückgang der Tumorzellen im Liquor cerebrospinalis oder gar zu einem Anstieg, kann auf Thiotepa, eine DNA-alkalierende Substanz, umgestiegen werden. Eine weitere Therapieoption bei Versagen von Methotrexat stellt Cytarabin dar. Cytarabin ist besonders gut wirksam bei Patientinnen mit primär lymphohämatopoetischen Neoplasien und sollte daher bei Brustkrebspatientinnen Mittel der dritten Wahl sein.⁴⁶

1.7.2.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine Option für Patientinnen mit MC, die zusätzlich noch solide Tumore im Gehirn oder Rückenmark aufweisen.

Meistens geht der Bestrahlung zuerst eine intrathekale Chemotherapie für 3 Wochen voraus, bei der das Chemotherapeutikum 2-mal wöchentlich verabreicht wird.

Beim Vorliegen einer MC wird in den meisten Fällen eine großvolumige Bestrahlung bevorzugt. Fokale Bestrahlungen einer umschriebenen Region sind selten.

Im Fall von zusätzlich nachgewiesenen soliden Metastasen im Zerebrum wird eine „Helmfeld“-Bestrahlung durchgeführt. Das bestrahlte Volumen beinhaltet dabei das gesamte Gehirn unter Einbeziehung der Lamina cribrosa, der Schädelbasis mit den basalen Zisternen und dem Myelon bis auf die Höhe vom ersten oder zweiten Halswirbelkörpers. Die empfohlene Gesamtdosis ist individuell und liegt bei 30 bis 40 Gray.

Im Falle des Nachweises von soliden Rückenmarksmetastasen umfasst das zu bestrahlende Volumen das gesamte Ausmaß der Rückenmarksmetastase mit zusätzlichem kraniokaudalem Sicherheitsabstand von jeweils einer Wirbelkörperhöhe. Die empfohlene Gesamtdosis liegt ebenfalls bei 30 bis 40 Gray.⁴⁶

1.7.3 Therapieoptionen bei Rückenmarksmetastasen

Da Rückenmarksmetastasen ein sehr seltenes Ereignis sind, gibt es nur einige wenige Therapiestudien.

Der Goldstandard zur Behandlung ist die symptomatische Therapie mit Kortikosteroiden zur Reduktion des Umgebungsödems, gefolgt von einer Bestrahlung des betroffenen Rückenmarksabschnittes. Da nicht selten mehr als ein Abschnitt des Rückenmarks von Metastasen befallen ist, kommt in einigen Fällen auch eine Bestrahlung des gesamten Rückenmarks in Betracht.

Eine systemische Chemotherapie wird derzeit nicht zu den gängigen Therapieregimen bei Rückenmarksmetastasen gezählt. Allerdings ist davon auszugehen, dass analog zu den soliden intrazerebralen Metastasen, nach erfolgter Bestrahlung auch hier die Blut-Hirn-Schranke beschädigt wird und somit eine systemische Chemotherapie wirksam sein könnte. Dasselbe ist auch für endokrine Therapieansätze, sowie für Immuntherapien mit Trastuzumab anzunehmen.

Einige wenige Untersuchungen beschäftigen sich mit der chirurgischen Resektion der Metastasen. Die Wirksamkeit des operativen Vorgehens alleine ist aber immer noch fraglich, da bei den Patientinnen in diesen Studien in vielen Fällen zudem eine postoperative Bestrahlung durchgeführt wurde.³¹

2. Zentrale Fragestellung

Das Auftreten von ZNS-Metastasen im Rahmen eines Mammakarzinoms stellt, wie in der Einleitung gezeigt, ein Ereignis mit schlechter Prognose dar.

Es sind bereits einige Faktoren bekannt, die sich mit der Entstehung der ZNS-Metastasen beschäftigen. So zählen ein junges Patientenalter, ein negativer Hormonrezeptorstatus oder ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus zu den Faktoren, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von ZNS-Metastasen aufweisen.³⁰

In dieser Studie werden anhand der vorliegenden Daten untersucht, ob diese Faktoren in der vorliegenden Patientenpopulation ebenfalls einen Einfluss auf die Entstehung nehmen und noch weitere Faktoren zu identifizieren sind. Aus methodischen Gründen (das Fehlen einer Patientinnengruppe ohne ZNS-Metastasen), kann jedoch nicht auf das Risiko eingegangen werden, eine ZNS-Metastasierung als solche zu erleiden, sondern nur auf die zeitliche Dimension zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Auftreten der ZNS-Metastasen. Diese dürfte jedoch auch teilweise als Hinweis auf das Risiko der ZNS-Metastasierung gelten.

Das Hauptziel dieser Studie ist es jedoch, Faktoren zu identifizieren, die nach dem Auftreten der Metastasen auf einen prognostisch günstigeren Verlauf der Erkrankung hindeuten. Als Indikator für einen solchen Erkrankungsverlauf wird hierzu die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der ZNS-Metastasierung der Patientinnen herangezogen. Eine signifikant längere Überlebenszeit deutet dabei auf einen günstigen Prognosefaktor hin.

Im Mittelpunkt der Analyse stehen die Eigenschaften des Primärtumors, der Verlauf der Erkrankung bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen und die Charakteristika der ZNS-Metastasen, da diese Faktoren nicht beeinflussbar sind und retrospektiv valide ausgewertet werden können.

Im Rahmen des Primärtumors werden dessen klinisch-pathologischen Eigenschaften und die Therapie vor Auftreten der ZNS-Metastasen untersucht.

Bei dem zeitlichen Verlauf der Tumorerkrankung liegt das Augenmerk auf der Zeitspanne zwischen der Diagnose des Primärtumors und der ZNS-Metastasen, sowie dem Ausmaß der Metastasierung des Tumors in weiteren Organsystemen außerhalb des ZNS.

Zur Analyse prognostisch günstiger Faktoren im Rahmen der Präsentation der ZNS-Metastasen werden die klinische Symptomatik und das Befallsmuster des ZNS herangezogen.

In einem weiteren Schritt werden die jeweiligen Therapieansätze im Bezug auf die ZNS-Metastasen beschrieben und auf ihre Effektivität hin verglichen. Diese Analysen sind vor allem deskriptiver Art, da viele Faktoren neben den ZNS-Metastasen die Therapie beeinflussen und retrospektiv nicht gänzlich zu vergleichen sind. Kritisch ist anzumerken, dass zur Untersuchung von Therapieeffektivität groß angelegte klinische prospektive Studien notwendig sind um vergleichbare Werte zu erzielen. Dies ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich.

Abschließend wirft die Studie noch einen Blick auf die zeitliche Entwicklung im Rahmen der Therapie über die letzten 20 Jahre. Diese Auswertung ist ebenfalls deskriptiver Art.

3. Material und Methoden

3.1 Das Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst alle in der Frauenklinik im Klinikum Großhadern behandelte Patientinnen (ausschließlich weiblichen Geschlechts), bei denen es zur Entstehung von Metastasen des ZNS durch ein Mammakarzinom kam. Zu den Metastasen des ZNS wurden dabei solide intrazerebrale und spinale Metastasen sowie die Meningeosis carcinomatosa gerechnet. Metastasen im Bereich der Retina, als Sonderform der Metastasen des ZNS, wurden in dieser Studie nicht einbezogen.

Der Beobachtungszeitraum wurde anhand der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen festgelegt. Er liegt zwischen dem 01.01.1988 und 31.12.2007 (20 Jahre).

Als Grundlage zur Ermittlung der zu dieser Studie passenden Patientinnen wurde die vorbestehende Datenbank herangezogen, die in Zusammenarbeit mit dem Krebsregister München erstellt wurde und die Daten aller Mammakarzinompatientinnen enthält, die im genannten Zeitraum in der Frauenklinik Großhadern im Laufe ihrer Mammakarzinomerkrankung in Großhadern behandelt wurden. Die Follow-up Informationen werden regelmäßig durch Datenaustausch aktualisiert.

Diese Datenbank enthält alle verfügbaren Angaben zum Primärtumor inklusive Diagnosedatum, Tumorstadium, Rezeptorstatus, primären Therapiemaßnahmen. Zudem enthält die Datenbank Informationen zu den bekannten Progressions- und Metastasenlokalisationen mit Diagnosezeitpunkt. Aus dieser Datenbank konnten 251 Patientinnen mit ZNS-Metastasen identifiziert werden, die potentiell für diese Studie geeignet waren.

3.2 Die Datenerhebung

Die Datenerhebung fand im Zentralarchiv des Klinikums Großhadern statt. Im Zeitraum von Oktober 2007 bis einschließlich Februar 2008 wurden alle verfügbaren Akten zu den 251 Patientinnen gesichtet. Die Akten lagen teilweise als Originaldokumente vor. Der Rest der Akten befand sich auf Mikrofilmen.

Aus den vorliegenden Akten wurde umfangreiches Material zum Primärtumor, dem Krankheitsverlauf bis zur Diagnose der ZNS-Metastasen und dem Krankheitsverlauf nach Diagnose der selben erhoben bzw. überprüft und in eine *Excel*[®]-Datenbank eingegeben, die später für statistische Auswertungen in eine *SPSS*[®]-Datenbank konvertiert wurde.

3.2.1 Kodierung der Daten

Die verschiedenen Variablen der Datenbank können in verschiedene Hauptgruppen unterteilt werden

- 1.) persönliche Daten
- 2.) Angaben zum Primärtumor und zu seiner lokoregionären und systemischen Behandlung
- 3.) Angaben zum Krankheitsverlauf vor und zur sonstigen Tumorausbreitung bei Diagnose der Metastasen des ZNS
- 4.) Angaben zur Erstmanifestation und Primärtherapie der Metastasen des ZNS
- 5.) Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf, inklusive Tumorprogression der ZNS-Metastasen
- 6.) Letzte Follow-up Informationen inklusive Life-Status

3.2.1.1 persönliche Daten

Zu den persönlichen Daten der Patientinnen wurden folgende Variablen aufgenommen:

- ◆ Nachname
- ◆ Vorname
- ◆ Geburtstag (hieraus wurde das Alter bei Diagnose des Mammakarzinoms und bei Diagnose der ZNS-Metastasen abgeleitet)
- ◆ zugewiesener individueller Identifikationscode
- ◆ Menopausestatus der Patientin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms

3.2.1.2 Angaben zum Primärtumor und seiner lokoregionären und systemischen Therapie

Die Angaben zu Primärtumor beinhalten folgende Variablen:

- ◆ Datum der Erstdiagnose des Mammakarzinom
- ◆ Histologischer Typ des invasiven Primärtumors
- ◆ TNM-Tumorklassifikation des Primärtumors bei Erstdiagnose
- ◆ Differenzierungsgrad des Primärtumors
- ◆ Lymphangiosis carcinomatosa
- ◆ Hormonrezeptorstatus des Primärtumors
- ◆ Her2/neu-Status des Primärtumors

Die Beurteilung der einzelnen tumorspezifischen Parameter erfolgte durch ein pathologisches Institut am Biopsie- bzw am Mastektomiepräparat.

Zur Klassifikation des histologischen Typs des Primärtumors, sowie dessen Differenzierungsgrad erfolgte nach der aktuellen WHO-Klassifikation von 2003.⁶³

Invasives duktales Karzinom
Invasives lobuläres Karzinom
Tubuläres Karzinom
Invasives kribriiformes Karzinom
Medulläres Karzinom
Muzinöses Karzinom
Neuroendokriner Tumor
Invasives papilläres und mikropapilläres Karzinom
Apokrines Karzinom
Metaplastisches Karzinom
Lipidreiches Karzinom
Sekretorisches Karzinom
Onkozytäres Karzinom
Adenoid-zystisches Karzinom
Azinusszell-Karzinom
Glykogenreiches Klarzellkarzinom
Sebazeöses Karzinom
Inflammatorisches Karzinom

Tabelle 01: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome⁶³

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert

Tabelle 02: Tumorgrading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis²⁷

Die TNM-Einteilung erfolgte nach der offiziellen Klassifikation (pTNM):

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT1	Tumor 2cm oder weniger in der größten Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in der größten Ausdehnung
pT3	Tumor mehr als 5 cm in der größten Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pNO	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	1-3 Metastase(n) der ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastase(n) der ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, klinisch aber nicht erkennbar waren
pN2	4-9 Metastasen der ipsilateralen axillären Lymphknoten oder klinisch erkennbare ipsilaterale Lymphknotenmetastasen der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), mikroskopisch nachweisbarere(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna oder Metastase(n) in ipsilateralen supraclaviculären Lymphknoten
pMX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tabelle 03: pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms²⁷

Zusätzlich zu der offiziellen Klassifikation pM1 wurde in dieser Studie eine weitere Unterteilung vorgenommen. pM1a beschreibt eine Fernmetastasierung ohne primäre ZNS-Beteiligung, pM1b beschreibt eine Fernmetastasierung mit primärer ZNS-Beteiligung.

Die Lymphangiosis carcinomatosa wurde durch den Pathologen in den Fällen diagnostiziert, in denen am Tumorzellkomplex (Präparat) multiple, ektatische Lymphgefäße nachgewiesen werden. Diese müssen mindestens 5mm über die Invasionsfront (Übergang von Tumor- zu Normalgewebe) hinausreichen.²⁷

Die Bestimmung des Progesteron- und Östrogenrezeptorstatus erfolgte immunhistochemisch.²⁷

Die Bestimmung des Her2/neu-Rezeptorstatus erfolgte ebenfalls immunhistochemisch. Hierbei wird ein vierstufiger Score erhoben:

Her2/neu 0+	keine Färbereaktion oder ≤ 10% der invasiven Tumorzellen mit Markierung der Zellmembran	keine Her2/neu- Überexpression
Her2/neu 1+	> 10% der invasiven Tumorzellen mit schwacher, inkompletter Markierung der Zellmembran	keine Her2/neu- Überexpression
Her2/neu 2+	> 10% der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran Färbeintensität: gering bis mittelgradig	geringe Her2/neu- Überexpression
Her2/neu 3+	> 10% der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran Färbeintensität: stark	starke Her2/neu- Überexpression

Tabelle 04: Immunhistochemische Bewertung des Her2/neu-Rezeptorstatus²⁷

In dem Falle eines Her2/neu 2fach positiven Scores wurde, zur weiteren Unterteilung, eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung vorgenommen. Hierbei wird ein mit Fluoreszenz-Farbstoff-markierter Antikörper gegen den Her2/neu-Rezeptor eingesetzt.(Internet). Wenn mehr als 4 Gensignale pro Tumorzellkern erkannt werden, ist diese als FISH positiv zu werten. Im anderen Falle wird der Tumor als FISH negativ gewertet.⁵⁹

Die Angaben zur lokoregionären und systemischen Behandlung des Primärtumors beinhalten:

- ◆ Durchführung und Art eines operativen Eingriffes an der Mamma (Brusterhaltende oder radikale Operation)
- ◆ Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung der Mamma bzw. der Thoraxwand
- ◆ Durchführung einer adjuvanten systemischen Therapie durch Chemotherapie, endokrine Therapie oder Antikörpertherapie

3.2.1.3 Angaben zum Krankheitsverlauf vor und zur Tumorausbreitung bei Diagnose der ZNS-Metastasen

Hier finden sich die vollständigen Angaben zu Tumorprogressionen. Es wurden folgende Ereignisse zusammengefasst:

- ◆ Lokoregionäre Rezidive
- ◆ Kontralaterale Zweitkarzinome

- ◆ Auftreten von anderen Metastasen in folgenden Bereichen:
 - Knochen
 - Lunge und Pleura
 - Leber
 - Lymphatisches System
 - Haut
 - Andersweitige Metastasen
- ◆ Anzahl der insgesamt von Metastasen befallenen Organsysteme neben dem ZNS
- ◆ Zweitmalignome unabhängig vom Mammakarzinom

Im Falle des Eintretens eines der oben genannten Ereignisse wurde das Datum der Diagnose erfasst. Aus der Differenz zwischen dem frühesten Ereignisdatum und dem Datum der Erstdiagnose des Mammakarzinoms errechnete sich das krankheitsfreie Intervall der Patientinnen in Monaten. Für die Patientinnen mit primär metastasierter Tumorerkrankung wurde das krankheitsfreie Intervall mit 0 Monaten festgelegt.

3.2.1.4 Angaben zur Erstmanifestation der Metastasen des ZNS und deren Therapie

Es wurde bei diesem Datensatz das Datum der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen erfasst. Es wurde dabei immer dasjenige Datum herangezogen, an dem das erste Mal in der Bildgebung oder durch eine positive Liquorpunktion ein Befall des ZNS nachgewiesen werden konnte.

Des Weiteren finden sich folgende Angaben zur Erstdiagnose der ZNS-Metastasen:

- ◆ Art der dokumentierten neurologischen Symptomatik bei Diagnose
 - Kopfschmerzen
 - Übelkeit und / oder Erbrechen
 - Schwindelsymptomatik / Gleichgewichtsstörungen
 - Sehstörungen
 - Hörstörungen
 - Sonstige sensorische Ausfälle
 - Paresen und motorische Defizite
 - Sprachstörungen
 - epileptische Anfälle
 - Wesensveränderungen
 - Leistungsminderung kognitiver Fähigkeiten
 - Blasen-Mastdarm-Entleerungsstörungen
- ◆ Anzahl der vorliegenden neurologischen Symptomkomplexe
- ◆ Lokalisation der Metastasen
 - Liquor cerebrospinalis
 - Supratentoriell
 - Infratentoriell
 - Spinal
- ◆ Anzahl der Metastasen (falls dokumentiert)
- ◆ Durchmesser der größten Metastase in Millimeter (falls dokumentiert)

Zu der Behandlung der ZNS-Metastasen wurden folgende Daten dokumentiert:

- ◆ Erster lokoregionärer Therapieansatz zur Behandlung der ZNS-Metastasen
 - Operative Sanierung
 - Operative Sanierung mit anschließender Ganzhirnbestrahlung
 - Operative Sanierung mit anschließendem radiochirurgischen Eingriff
 - Ganzhirnbestrahlung
 - Ganzhirnbestrahlung mit anschließendem radiochirurgischen Eingriff
 - radiochirurgischer Eingriff
 - Intrathekale Applikation von Chemotherapeutika
 - Intrathekale Applikation von Chemotherapeutika und Ganzhirnbestrahlung
 - keine lokoregionäre Behandlung
- ◆ Durchführung einer systemischen Therapie im weiteren Verlauf
 - Chemotherapie
 - Endokrine Therapie
 - Antikörpertherapie

Im Falle einer Durchführung einer der genannten Therapieoptionen wurde das Start- und Ende-Datum festgehalten, in dem die Therapie erfolgte.

3.2.1.5 Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf bei Metastasen des ZNS

Der Krankheitsverlauf bei ZNS-Metastasen wird mit folgenden Variablen beschrieben:

- ◆ Beobachtung einer apparativen Remission, aufgeteilt nach
 - Vollremission (komplettes Verschwinden aller Metastasen in der Bildgebung)
 - Teilremission (substantielle Verkleinerung der Metastasen^{*})
 - Keine objektivierbare Remission
- ◆ Auftreten einer Symptomverbesserung (komplettes Verschwinden oder substantielle Verbesserung tumorbedingter Neurologie)
- ◆ Auftreten und Zeitpunkt einer Progression der ZNS-Metastasen
- ◆ Life Status bzw. Todesdatum
- ◆ Todesursache

* Die Bildgebung wurde gewertet, wie sie von den Originalbefunden beschrieben wurde. Hierbei kann im Einzelfall nicht unterschieden werden, ob die Remission nach den aktuell empfohlenen RECIST-Kriterien oder älteren Schemata erfolgte.

Aus objektiver Remission und Symptomverbesserung wurde die Variable des „klinischen Benefits“ generiert. Als „Benefit 1. Ordnung“ wurde eine Vollremission der Metastase(n) gewertet. Als „Benefit 2. Ordnung“ wurde eine Symptomverbesserung von mindestens 3 Monaten oder eine Teilremission der Metastase(n) gewertet.

Zur Festlegung des Zeitpunkts der Progression der ZNS-Metastasen wurde vorzugsweise der Zeitpunkt herangezogen, zu dem in der Bildgebung oder in der Liquorpunktion eine Zunahme der Metastasen/Tumorzellen zu verzeichnen war.

In einigen Fällen lag keine erneute Bildgebung oder Liquorpunktion im Verlauf vor. Zum einen lag der Grund dafür darin, dass die Erkrankung so schnell verlief, dass keine Bildgebung mehr erfolgen konnte. Des Weiteren erfolgten bei einigen Patientinnen die Kontrollen auswärtig und es lagen in Großhadern keine Berichte vor. Einige Patientinnen verweigerten auch die regelmäßige Kontrolle. Zur Bestimmung des Progressionszeitpunktes in diesen Fällen wurde das erneute Auftreten oder eine Verschlechterung von neurologischen Symptomen herangezogen.

3.2.2 Berechnung von Zeitspannen

Zeitspannen wurden mit Hilfe des *Date and Time Wizard* berechnet.

Folgende Zeitspannen wurden berechnet:

- ◆ das Alter der Patientin bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms berechnet aus Geburtsdatum und Datum der Erstdiagnose
- ◆ das Alter der Patientin bei Erstdiagnose der ZNS-Metastasen berechnet aus Geburtsdatum und Datum der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen
- ◆ die Dauer des ersten krankheitsfreien Intervalls berechnet aus Erstdiagnosedatum des Mammakarzinoms und dem Zeitpunkt der ersten Tumorprogression jeglicher Art
- ◆ die Zeitspanne bis zum Eintreten der ZNS-Metastasierung berechnet aus Erstdiagnosedatum des Mammakarzinoms und Erstdiagnosedatum der ZNS-Metastasen
- ◆ „Time to Progression“ der ZNS-Metastasen berechnet aus Erstdiagnosedatum der ZNS-Metastasen und Zeitpunkt der ersten Progression der ZNS-Metastasen bzw. letztem Follow-up-Datum bei Patientinnen ohne bekannte Progression im ZNS*
- ◆ Gesamtüberleben unter ZNS-Metastasierung berechnet aus Erstdiagnosedatum der ZNS-Metastasen und Todesdatum bzw. letztem Follow-up-Datum bei noch lebenden Patientinnen

* Bei einem Teil der Patientinnen ist vermutlich eine Progression eingetreten, ohne dass dazu eindeutige Daten gefunden werden konnten. Bei diesen Patientinnen wurde das letzte Datum gewertet, bei dem sicher keine Progression nachweisbar war und die Pat. zu diesem Zeitpunkt in Kaplan-Meier-Kurven zensiert.

3.3 Auswertung der Daten

Die Patientinnen, bei denen eine vollständige Datenerhebung der ZNS- Metastasierung vorlag, wurden im Studienkollektiv (N=156) zusammengefasst. Sie stellen die Hauptgruppe der Studie dar.

Die Patientinnen, bei denen eine vollständige Datenerhebung nicht möglich war, wurden in einer eigenen Gruppe (N=95) zusammengefasst. Es handelt sich hier bei um Frauen, bei denen die Diagnose und Therapie der ZNS-Metastasen nicht in Großhadern erfolgte und daher nur unvollständige Angaben zur Art der Metastasierung vorlagen. Bei diesen Patientinnen konnten nur Daten zum Primärtumor, zum Diagnosezeitpunkt der ZNS-Metastasen und zur Überlebenszeit, nicht jedoch zu Details der ZNS-Metastasierung und ihrer Therapie erfasst werden.

Diese imkomplette Gruppe wurde als Vergleichsgruppe angesehen, um zu überprüfen, ob das eigentliche Studienkollektiv bezüglich ZNS-Metastasen repräsentativ für das Phänomen des zerebral metastasierten Mammakarzinoms ist, oder ob im Klinikum der Universität eine besonders günstige oder auch ungünstige Auswahl an Patientinnen behandelt wird.

Zur Gegenüberstellung des Studienkollektivs und des Vergleichskollektiv wurde das Mann-Whitney Testverfahren angewendet. Dabei wurden die klinisch-pathologischen Charakteristika des Primärtumors zwischen dem Studienkollektiv und dem Vergleichskollektiv ausgewertet. In diesem Bereich war in allen Fällen eine vollständige Datenlage vorhanden.

Die anschließenden Analysen im Studienkollektiv erfolgten mittels Log Rank-Test. Signifikante Ergebnisse wurden an Hand von Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Die für die Berechnung verwendete Überlebenszeit war dabei die Überlebenszeit der Patientinnen ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen, da dies die zentral zu untersuchende Überlebenszeit in dieser Studie darstellt. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, wurden zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert.

Die komplette Auswertung der Daten, sowie die Erzeugung von Tabellen und Grafiken, erfolgte ausschließlich mit der SPSS®-Software.

Für die durchgeführten Analysen wurde grundsätzlich das in der Medizin anerkannte Signifikanzniveau von $p=0,05$ verwendet. Da in der Arbeit jedoch multiple Test angewandt wurden, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit falsch positive Testergebnisse zu erhalten. Das bedeutet, dass Faktoren als signifikant erachtet werden, die tatsächlich nicht signifikant sind. Um das Risiko von falsch signifikanten Ergebnissen zu reduzieren wurde daher zusätzlich in den einzelnen Abschnitten eine Bonferroni Korrektur durchgeführt. Diese Korrektur berücksichtigt die Anzahl an durchgeführten Test (n) für das Gesamtrisiko bzw Signifikanzniveau (p). Für jeden Einzeltest wird daher ein Einzelrisiko bzw Einzelsignifikanzniveau (p') bestimmt. Zusammen ergänzen sich die Einzelrisiken auf das geforderte Gesamtrisiko bzw Signifikanzniveau:

$$p' = p/n^{62}$$

Abschließend wurde das Studienkollektiv in folgende Untergruppen (Zeitkohorten) unterteilt:

- ◆ Gruppe 1: Erstdiagnose der ZNS-Metastasen zwischen 01.01.1988 und 31.12.1992
- ◆ Gruppe 2: Erstdiagnose der ZNS-Metastasen zwischen 01.01.1993 und 31.12.1997
- ◆ Gruppe 3: Erstdiagnose der ZNS-Metastasen zwischen 01.01.1998 und 31.12.2002
- ◆ Gruppe 4: Erstdiagnose der ZNS-Metastasen zwischen 01.01.2003 und 31.12.2007

Anhand dieser Unterteilungen der Kollektivs sollte deskriptiv beschrieben werden, wie sich die Therapie in den letzten 20 Jahren verändert hat. Eine explorative Analyse der Überlebenszeiten in diesen Untergruppen erfolgte anschließend wieder über das Log Rank-Testverfahren.

In den einzelnen Analysen wurden nur die Fälle mit vorhandenen Daten ausgewertet. Im Falle von fehlenden Werten wurden diese von der Analyse ausgeschlossen. Daher kann die Summe der Patientenzahlen in den einzelnen Auswertungen von dem des Studienkollektivs (N=156) abweichen. In den Auswertungen sind die validen Prozentzahlen angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Bestimmung des auswertbaren Patientenkollektivs

Von den insgesamt 251 Patientinnen, die in den letzten 20 Jahren in der Frauenklinik Großhadern mit ZNS-Metastasen in Rahmen eines Mammakarzinoms in der Datenbank registriert wurden, konnte bei 156 (62,2%) Patientinnen eine vollständige Datenerhebung erfolgen. Diese Patientinnen stellen das Studienkollektiv dar.

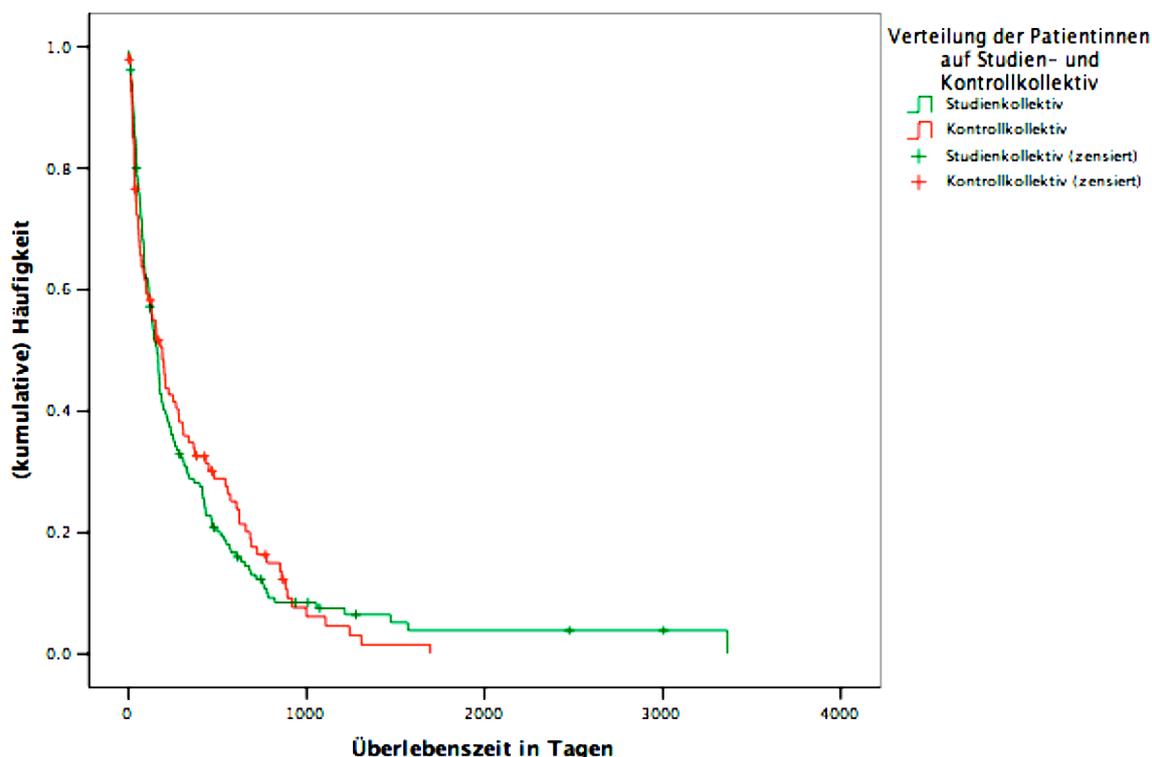
86 (34,3%) Patientinnen wurden im Rahmen ihrer ZNS-Metastasierung nicht in Großhadern behandelt. Bei 9 (3,6%) Patientinnen, die im Rahmen der ZNS-Metastasierung in Großhadern behandelt wurden, war eine vollständige Datenerhebung aufgrund der verfügbaren Akten nicht möglich. Diese insgesamt 95 (37,8%) Patientinnen wurden als Vergleichskollektiv für die Repräsentativität des Studienkollektivs verwendet.

In der zuletzt genannten Gruppe lagen ausschließlich Daten zum Primärtumor, zum Auftrittsdatum der ZNS-Metastasen und zum Überleben vor.

4.2 Die Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose der ZNS-Metastasen

In dem Studienkollektiv waren 143 (91,7%) Patientinnen zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben. 13 (8,3%) Patientinnen waren noch am Leben. Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 150 Tagen. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 316 Tagen (Standardabweichung (standard deviation, SD) +/- 481 Tage). Die minimale Überlebenszeit lag bei 0 Tagen und die maximale Überlebenszeit bei 3364 Tagen.

In dem Vergleichskollektiv waren 86 (90,5%) der Patientinnen zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben. 9 (9,5%) Patientinnen waren noch am Leben. In dieser Gruppe ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 157 Tagen. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 308 (SD +/- 354) Tagen. Die minimale Überlebenszeit lag bei 0 Tagen und die maximale Überlebenszeit bei 1695 Tagen.



Grafik 01: Überlebenskurven der Patientinnen im Studien- und im Vergleichskollektiv

Bei dem Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Gruppen mittels Log Rank-Testverfahren ergab sich ein p-Wert von 0,772 und damit kein signifikanter Unterschied.

Von den 143 (91,7%) Patientinnen des Studienkollektivs, die zum Zeitpunkt der Analyse bereits verstorben waren, lag das mediane Alter zum Todeszeitpunkt bei 56 Jahren. Das mittlere Alter lag bei 55 (SD +/- 12,64) Jahren. Die jüngste Patientin war zum Todeszeitpunkt 24 Jahre, die älteste Patientin 86 Jahre alt.

Im Falle von 57 (36,5%) Patientinnen des Studienkollektivs konnte anhand der vorliegenden Dokumente die genaue Todesursache nicht ermittelt werden. 18 (11,5%) Patientinnen verstarben gesichert an einer Hirndrucksymptomatik. Bei 9 (5,8%) Patientinnen waren andere Metastasen ausschlaggebend für das Versterben. Im Falle von 54 (34,6%) trat der Tod im Rahmen der allgemein fortgeschrittenen Tumorerkrankung ein. Bei 5 (3,2%) Patientinnen trat der Tod nicht tumorassoziiert ein.

4.3 Vergleich der Patientinnencharakteristika von Studien- und Vergleichskollektiv

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die klinisch-pathologischen Faktoren des Primärtumors im Studien- und im Kontrollkollektiv. Zur Aufdeckung, ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vorliegen, wurde das Mann-Whitney Testverfahren angewendet. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte unter Ausschluss von Fällen mit fehlenden Werten. Der angegebene p-Wert gibt Auskunft über signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven. Das Signifikanzniveau dieser Analyse wurde, bei insgesamt 10 Testungen in diesem Abschnitt, nach Bonferroni-Korrektur mit $p=0,005$ festgelegt.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Vergleichskollektiv (95 Patientinnen)	P	Signifikanz
Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors - in Jahren				
Median	51,0	51,0	0,475	nicht signifikant
Mittelwert	50,9	52,4		
Spannweite	23 – 84	32 – 81		

Tabelle 05: Patientenalter bei Erstdiagnose

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Vergleichskollektiv (95 Patientinnen)	P	Signifikanz
Tumorstadium des Primärtumors - Anzahl (%)				
pT1	25 (17,0%)	33 (36,3%)	<0,001	signifikant
pT2	68 (46,3%)	39 (42,9%)		
pT3	22 (15,0%)	10 (11,0%)		
pT4	32 (21,8%)	9 (9,9%)		
Nodalstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
pN0	37 (27,6%)	22 (25,3%)	0,253	nicht signifikant
pN1	28 (20,9%)	34 (39,1%)		
pN2	37 (27,6%)	14 (16,1%)		
pN3	32 (23,9%)	17 (19,5%)		
Vorkommen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors - Anzahl (%)				
M0	113 (72,4%)	82 (86,3%)	0,007	nicht signifikant
M1a (ohne ZNS-Metastasen)	31 (19,9%)	12 (12,6%)		
M1b (mit ZNS-Metastasen)	12 (7,7%)	1 (1,1%)		

Tabelle 06: TNM-Klassifikation des Studien- und Vergleichskollektivs

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Vergleichskollektiv (95 Patientinnen)	P	Signifikanz
Histologischer Typ des Primärtumors - Anzahl (%)				
Duktal	141 (91,0%)	82 (87,2%)	0,341	nicht signifikant
Lobulär	10 (6,5%)	8 (8,5%)		
Muzinös	3 (1,9%)	2 (2,1%)		
Medullär	1 (0,6%)	1 (1,1%)		
Andere histolog. Karzinome	0 (0,0%)	1 (1,1%)		
Differenzierungsgrad des Primärtumors - Anzahl (%)				
G1	4 (2,6%)	2 (2,3%)	0,125	nicht signifikant
G2	52 (34,4%)	40 (45,5%)		
G3	95 (62,9%)	46 (52,3%)		
Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors - Anzahl (%)				
Nein	119 (76,3%)	77 (81,1%)	0,376	nicht signifikant
Ja	37 (23,7%)	18 (18,9%)		

Tabelle 07: weitere Primärtumorcharakteristika des Studien- und Vergleichskollektivs

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Vergleichskollektiv (95 Patientinnen)	P	Signifikanz
Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
Negativ	81 (53,6%)	42 (50,6%)	0,657	nicht signifikant
Positiv	70 (46,4%)	41 (49,4%)		
Östrogenrezeptorstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
Negativ	82 (54,3%)	37 (44,0%)	0,133	nicht signifikant
Positiv	69 (45,7%)	47 (56,0%)		
Her2/neu-Rezeptorstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
Negativ	20 (28,6%)	5 (19,2%)	0,515	nicht signifikant
1+	9 (12,9%)	2 (7,7%)		
2+ (FISH -)	3 (4,3%)	6 (23,1%)		
2+ (FISH +)	6 (8,6%)	0 (0,0%)		
3+	32 (45,7%)	13 (50,0%)		

Tabelle 08: Rezeptorstatus des Primärtumors des Studien- und Vergleichskollektivs

Unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur ist der einzige signifikante Unterschied zwischen beiden Kollektiven eine Verschiebung des Tumorstadiums zu höheren Stadien im Studienkollektiv. Zusammen mit dem nicht signifikanten Trend des M-Stadiums, 27,6% primär metastasierte im Studienkollektiv verglichen mit 13,7% beim Vergleichskollektiv deutet dies auf ein Verschiebung des Nachsorgeverhaltens im Verlauf der Erkrankung hin. Patientinnen mit günstigerem Stadium verlassen im Lauf der Zeit die Nachbetreuung im Zentrum und werden dann im Falle einer Progression seltener wieder dort vorgestellt. Dennoch erscheint das Kernstudienkollektiv im Wesentlichen repräsentativ für die Entität des zerebral metastasierten Mammakarzinoms.

4.4 Prognosefaktoren bezüglich der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen

In diesem Abschnitt werden insgesamt 11 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,0045$. Dies mag sehr konservativ erscheinen, minimiert aber das Risiko falsch positiver Annahme der Testhypothesen.

In der folgenden Auswertung werden die biologischen Faktoren des Primärtumors im Studienkollektiv bezüglich ihres Einflusses auf die Zeitspanne bis zur Entstehung der ZNS-Metastasen analysiert. Daher ist in dieser Analyse, im Gegensatz zu den Analysen in den folgenden Abschnitten, die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Erstdiagnose der ZNS-Metastasen die in die Berechnung einfließende Zeitdauer. Die Zeitspanne wird in Monaten angegeben. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

Im gesamten Studienkollektiv betrug der mediane Beobachtungszeitraum bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen bei 30,5 Monate.

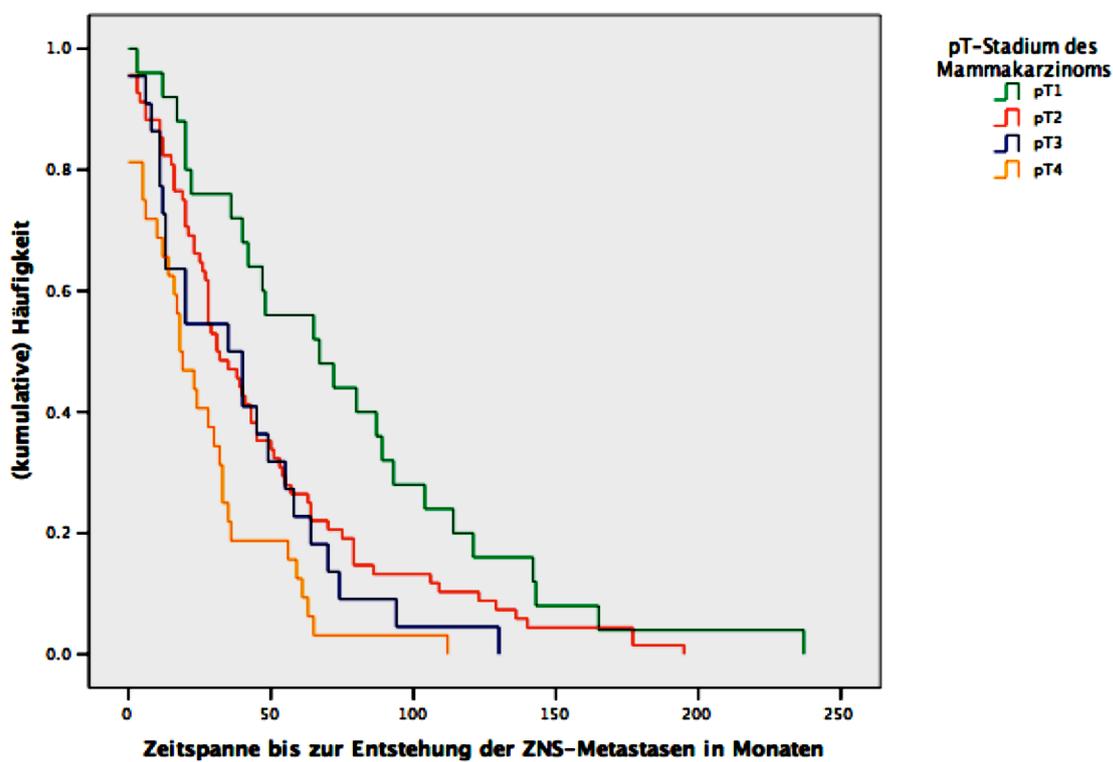
	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Medianes Intervall (in Monaten)	P	Signifikanz
Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors - Anzahl (%)				
Alter < 50	71 (45,5%)	38	0,661	nicht signifikant
Alter \geq 50	85 (54,5%)	28		
Menopausenstatus - Anzahl (%)				
prämenopausal	76 (48,7%)	35	0,902	nicht signifikant
postmenopausal	80 (51,3%)	29		

Tabelle 09: Patientenalter und Menopausenstatus im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Medianes Intervall (in Monaten)	P	Signifikanz
Tumorstadium des Primärtumors - Anzahl (%)				
pT1	25 (17,0%)	67	<0,001	signifikant
pT2	68 (46,3%)	31		
pT3	22 (15,0%)	35		
pT4	32 (21,8%)	18		
Nodalstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
pN0	37 (27,6%)	53	0,011	nicht signifikant
pN1	28 (20,9%)	28		
pN2	37 (27,6%)	43		
pN3	32 (23,9%)	20		
Vorkommen von Fernmetastasen ohne ZNS-Beteiligung) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors - Anzahl (%)	(144 Patientinnen)			
M0	113 (78,5%)	43	<0,001	signifikant
M1a (ohne ZNS-Metastasen)	31 (21,5%)	16		

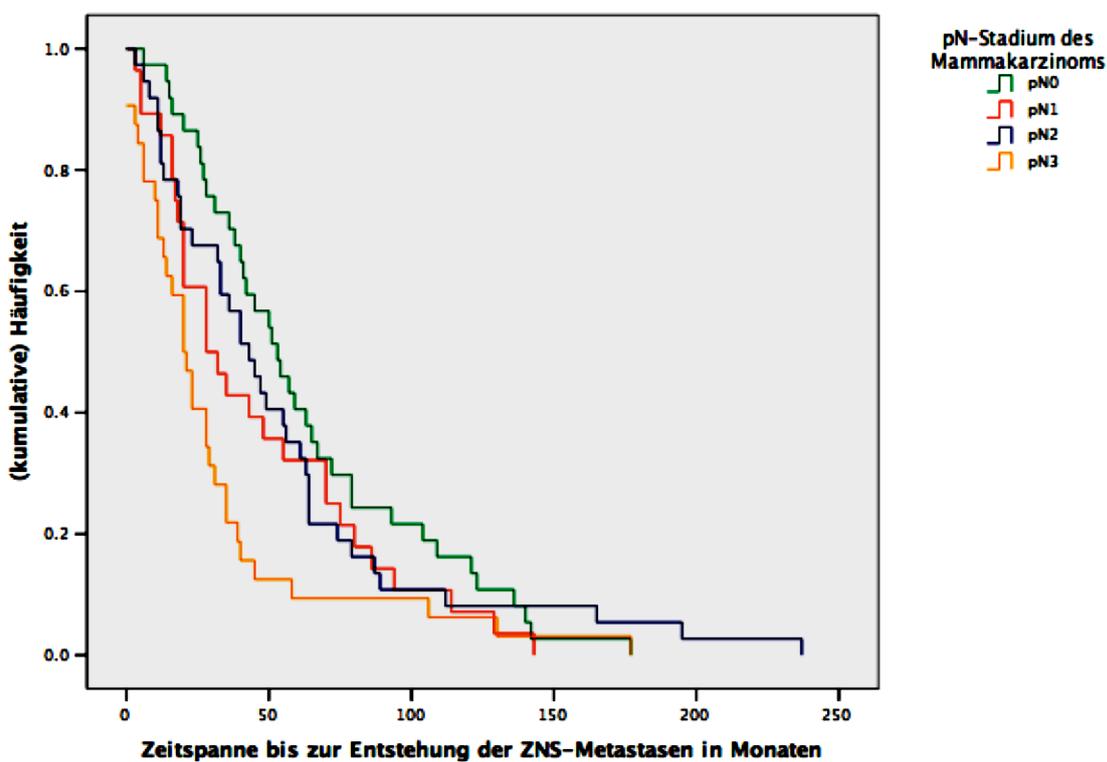
Tabelle 10: TNM-Klassifikation im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen mit Tumorstadium pT1 bei 67 Monaten, bei Patientinnen mit Tumorstadium pT2 bei 31 Monaten, bei Patientinnen mit Tumorstadium pT3 bei 35 Monaten und bei Patientinnen mit Tumorstadium pT4 bei 18 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



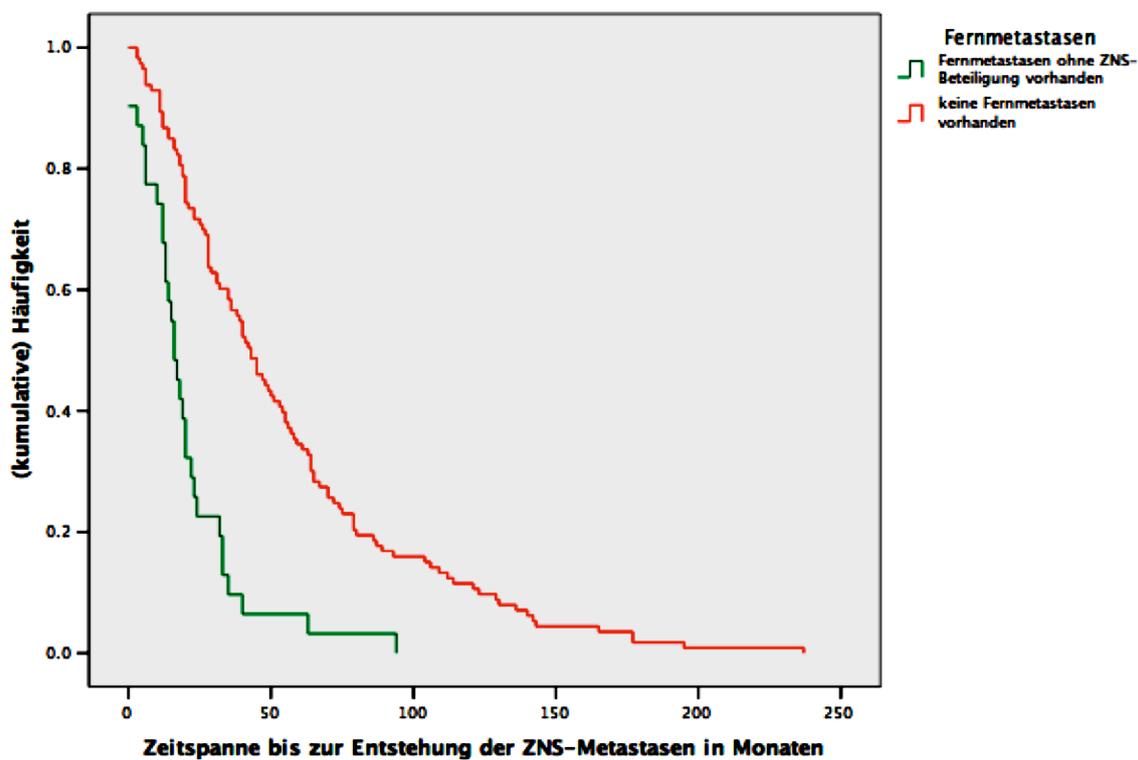
Grafik 02: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des pT-Stadiums

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen mit Nodalstatus pN0 bei 53 Monaten, bei Patientinnen mit Nodalstatus pN1 bei 28 Monaten, bei Patientinnen mit Nodalstatus pN2 bei 43 Monaten und bei Patientinnen mit Tumorstadium pN3 bei 20 Monaten. Der Unterschied zwischen den Patientinnen mit Nodalstatus pN0 und pN3 ist statistisch signifikant ($p=0,001$). Die einzelnen Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppen stellen sich wie folgt dar:



Grafik 03: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des pN-Stadiums

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen ohne Fernmetastasen zum Erstdiagnosezeitpunkt des Mammakarzinoms bei 43 Monaten. Bei Patientinnen, bei denen zu diesem Zeitpunkt bereits Fernmetastasen (ausgenommen ZNS-Metastasen) nachweisbar waren lag die Zeitspanne bei 16 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:

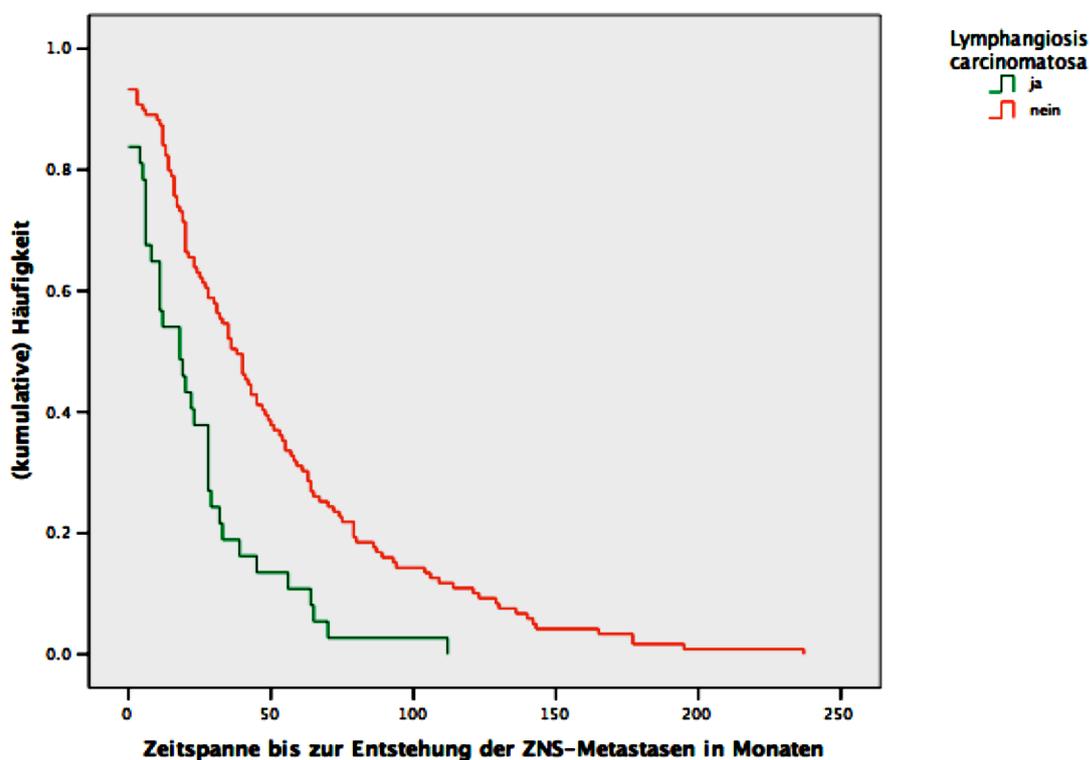


Grafik 04: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Vorliegens von Fernmetastasen bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Medianes Intervall (in Monaten)	P	Signifikanz
Histologischer Typ des Primärtumors -Anzahl (%) Duktal Nicht duktal	141 (91,0%) 14 (9,0%)	28 58	0,109	nicht signifikant
Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors - Anzahl (%) Nein Ja	119 (76,3%) 37 (23,7%)	38 18	<0,001	signifikant
Differenzierungsgrad des Primärtumors - Anzahl (%) G1 G2 G3	4 (2,6%) 52 (34,4%) 95 (62,9%)	35 47 28	<0,001	signifikant

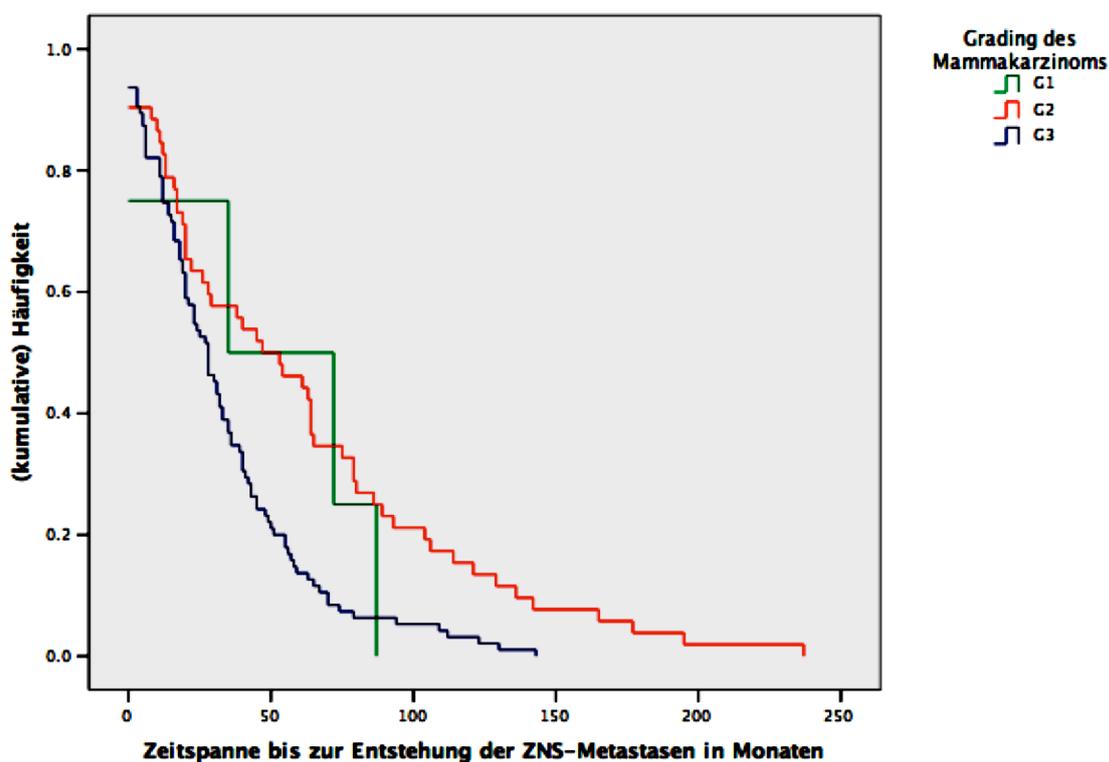
Tabelle 11: weitere Primärtumorcharakteristika im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa zum Erstdiagnosezeitpunkt des Mammakarzinoms bei 38 Monaten. Bei Patientinnen, bei denen eine Lymphangiosis carcinomatosa nachweisbar war, lag die Zeitspanne bei 16 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 05: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Vorliegens einer Lymphangiosis carcinomatosa bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen mit einem G1 Tumor bei 35 Monaten, bei Patientinnen mit einem G2 Tumor bei 47 Monaten und bei Patientinnen mit einem G3 Tumor bei 28 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:

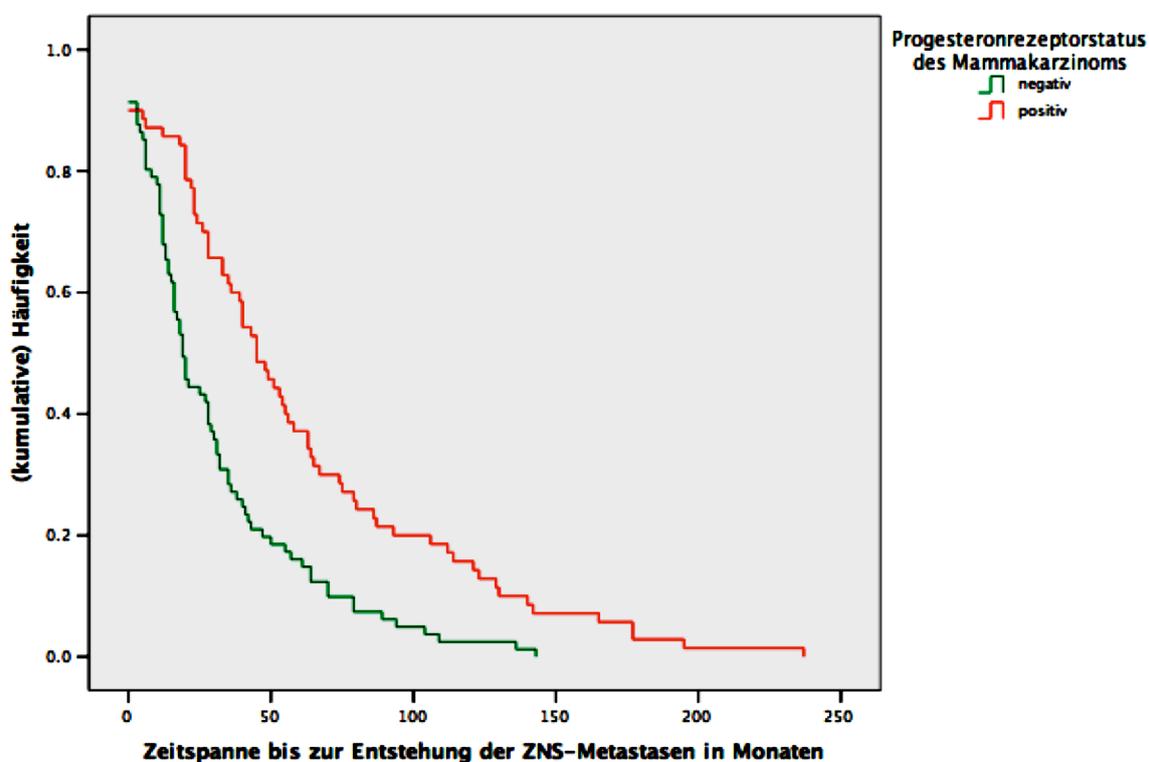


Grafik 06: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Tumorgradings des Mammakarzinoms

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Medianes Intervall (in Monaten)	P	Signifikanz
Progesteronrezeptorstatus - Anzahl (%)				
Negativ	81 (53,6%)	19	<0,001	signifikant
Positiv	70 (46,4%)	45		
Östrogenrezeptorstatus - Anzahl (%)				
Negativ	82 (54,3%)	19	<0,001	signifikant
Positiv	69 (45,7%)	51		
Her2/neu-Rezeptorstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
Negativ	32 (45,7%)	18	0,169	nicht signifikant
Positiv	38 (54,3%)	28		

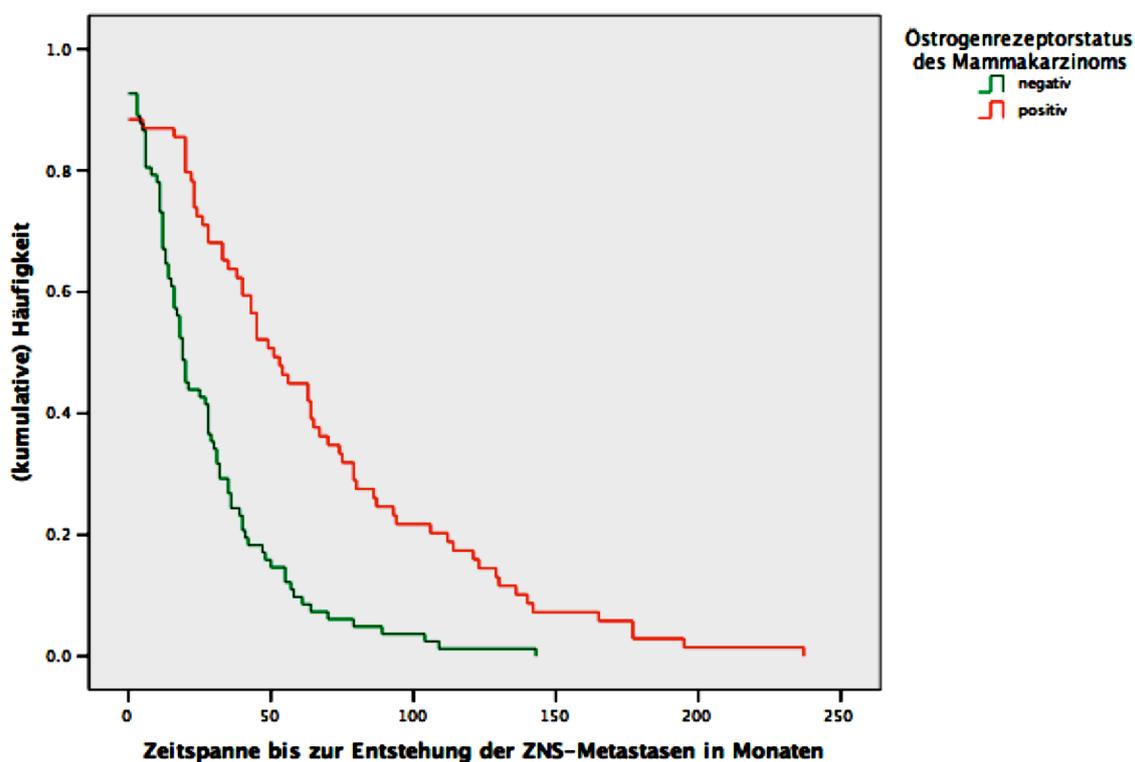
Tabelle 12: Rezeptorstatus des Primärtumors im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positivem Mammakarzinom bei 45 Monaten, bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-negativem Mammakarzinom bei 19 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 07: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Progesteronrezeptorstatus des Mammakarzinoms

Die mediane Zeitspanne zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Entstehung der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom bei 51 Monaten, bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativem Mammakarzinom bei 19 Monaten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 08: Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Östrogenrezeptorstatus des Mammakarzinoms

4.5 Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens nach Auftreten der ZNS-Metastasen

4.5.1 Einfluss klinisch-pathologischer Charakteristika des Primärtumors auf die Überlebenszeit nach Auftreten der ZNS-Metastasen

In diesem Abschnitt werden insgesamt 11 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,0045$.

Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors - Anzahl (%)				
Alter < 50	71 (45,5%)	176	0,352	nicht signifikant
Alter ≥ 50	85 (54,5%)	122		
Menopausenstatus - Anzahl (%)				
prämenopausal	76 (48,7%)	169	0,814	nicht signifikant
postmenopausal	80 (51,3%)	130		

Tabelle 13: Patientenalter und Menopausenstatus im Studienkollektiv

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Tumorstadium des Primärtumors - Anzahl (%)				
pT1	25 (17,0%)	171	0,032	nicht signifikant
pT2	68 (46,3%)	130		
pT3	22 (15,0%)	329		
pT4	32 (21,8%)	167		
Nodalstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
pN0	37 (27,6%)	168	0,631	nicht signifikant
pN1	28 (20,9%)	160		
pN2	37 (27,6%)	109		
pN3	32 (23,9%)	137		
Vorkommen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors - Anzahl (%)				
M0	113 (72,4%)	168	0,915	nicht signifikant
M1a (ohne ZNS-Metastasen)	31 (19,9%)	116		
M1b (mit ZNS-Metastasen)	12 (7,7%)	122		

Tabelle 14: TNM-Klassifikation im Studienkollektiv

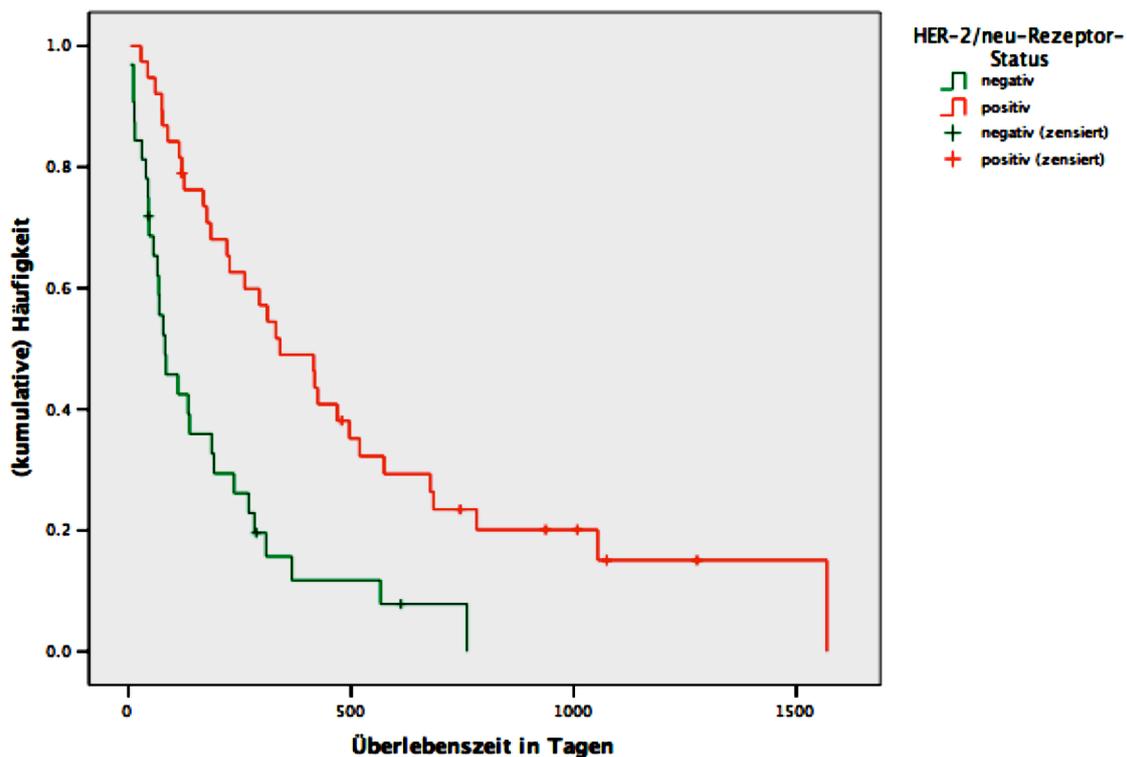
	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Histologischer Typ des Primärtumors -Anzahl (%)				
Duktal	141 (91,0%)	160	0,935	nicht signifikant
Nicht duktal	14 (9,0%)	136		
Vorkommen einer Lymphangiosis carcinomatosa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors - Anzahl (%)				
Nein	119 (76,3%)	159	0,916	nicht signifikant
Ja	37 (23,7%)	167		
Differenzierungsgrad des Primärtumors - Anzahl (%)				
G1	4 (2,6%)	122	0,996	nicht signifikant
G2	52 (34,4%)	187		
G3	95 (62,9%)	141		

Tabelle 15: weitere Primärtumorcharakteristika im Studienkollektiv

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Progesteronrezeptorstatus - Anzahl (%)				
Negativ	81 (53,6%)	160	0,853	nicht signifikant
Positiv	70 (46,4%)	167		
Östrogenrezeptorstatus - Anzahl (%)				
Negativ	82 (54,3%)	136	0,024	nicht signifikant
Positiv	69 (45,7%)	192		
Her2/neu-Rezeptorstatus des Primärtumors - Anzahl (%)				
Negativ	32 (45,7%)	82	<0,001	signifikant
Positiv	38 (54,3%)	340		

Tabelle 16: Rezeptorstatus des Primärtumors im Studienkollektiv

Das mediane Überleben lag bei den Patientinnen mit positivem Her2/neu-Rezeptorstatus bei 368 Tagen, hingegen bei den Patientinnen mit negativem Her2/neu-Rezeptorstatus bei 106 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 09: Überlebenskurven der Patientinnen mit Her2/neu-positivem und –negativem Rezeptorstatus des Primärtumors

4.5.2 Therapiemodalitäten des Primärtumors vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen

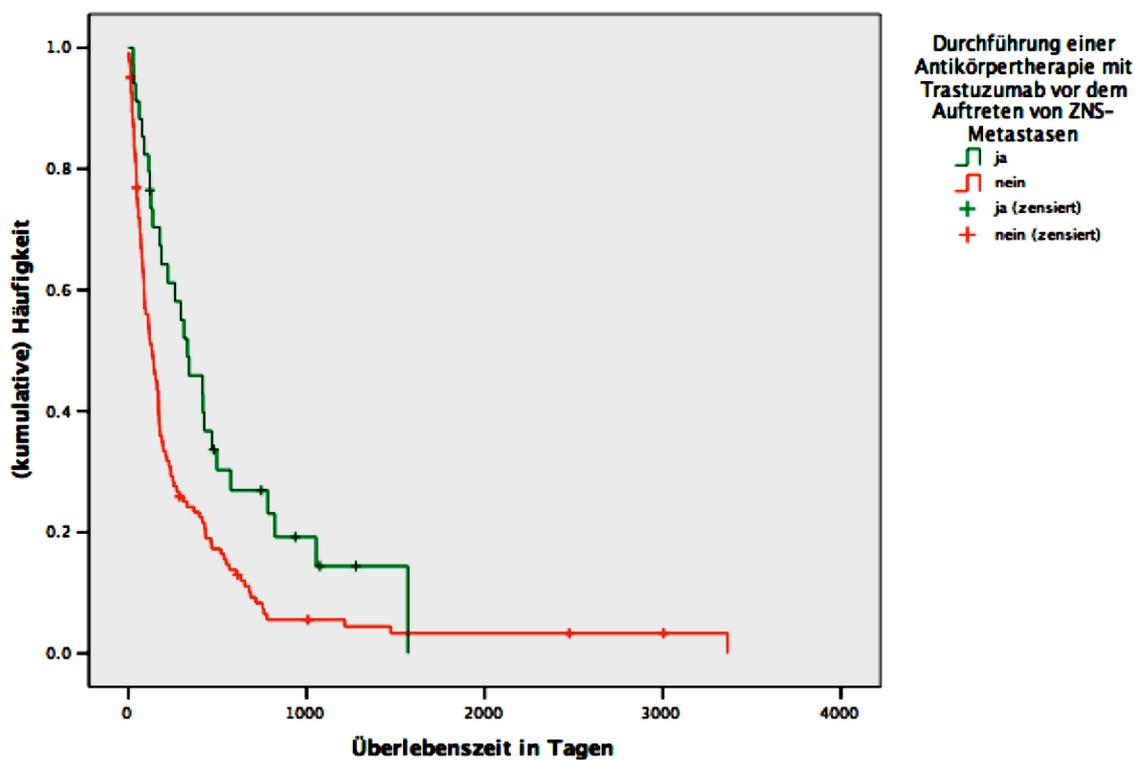
In diesem Abschnitt werden insgesamt 6 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,008$.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die lokoregionäre und systemische Behandlung des Primärtumors im Studienkollektiv. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Der angegebene. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Operationsverfahren am Primärtumor - Anzahl (%) Keine Operation Brusterhaltendes OP-Verfahren Radikale Mastektomie	10 (6,4%) 52 (33,3%) 94 (60,3%)	84 147 167	0,787	nicht signifikant
Bestrahlung der Mamma - Anzahl (%) Nein Ja	83 (53,2%) 73 (46,8%)	136 172	0,083	nicht signifikant
Durchführung mindestens einer systemischen Chemotherapie vor dem Auftreten der ZNS- Metastasierung -Anzahl (%) Nein Ja	31 (19,9%) 125 (80,1%)	167 160	0,524	nicht signifikant
Durchführung mindestens einer endokrinen Therapie vor dem Auftreten der ZNS-Metastasierung -Anzahl (%) Nein Ja	71 (45,5%) 85 (54,5%)	168 141	0,274	nicht signifikant
Durchführung mindestens einer Antikörpertherapie vor dem Auftreten der ZNS-Metastasierung -Anzahl (%) Nein Ja	122 (78,2%) 34 (21,8%)	134 331	0,004	signifikant
Durchführung mindestens einer Antikörpertherapie vor dem Auftreten der ZNS-Metastasierung im Kollektiv der Her2/neu-positiven Patientinnen (N=38) - Anzahl (%) Nein Ja	8 (21,1%) 30 (78,9%)	227 340	0,743	nicht signifikant

Tabelle 17: Therapiemodalitäten des Primärtumors vor der ZNS-Metastasierung

Das mediane Überleben dieser Patientinnen, die vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab erhalten haben, lag bei 331 Tagen. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der Patientinnen ohne Antikörpertherapie bei nur 134 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,004$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 10: Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Antikörpertherapie vor Auftreten der ZNS-Metastasen

4.5.3 Krankheitsverlauf und Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen

In diesem Abschnitt werden insgesamt 12 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,004$.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Krankheitsverlauf der Patientinnen im Studienkollektiv neben den ZNS-Metastasen. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Dauer des ersten krankheitsfreien Intervalls - in Monaten 0 (primär metastasiert) < 24 ≥ 24	43 (27,6%) 56 (35,9%) 57 (36,5%)	122 169 168	0,994	nicht signifikant
Auftreten eines Lokalrezidivs - Anzahl (%) Nein Ja	112 (71,8%) 44 (28,2%)	167 136	0,477	nicht signifikant
Auftreten eines kontralateralen Zweitkarzinoms -Anzahl (%) Nein Ja	140 (89,7%) 16 (10,3%)	160 136	0,922	nicht signifikant
Auftreten eines anderweitigen Zweitkarzinoms -Anzahl (%) Nein Ja	137 (87,8%) 19 (12,2%)	167 114	0,757	nicht signifikant
Auftreten von Metastasen (neben dem ZNS) -Anzahl (%) Nein Ja	7 (4,5%) 149 (95,5%)	111 152	0,580	nicht signifikant

Tabelle 18: Krankheitsverlauf und Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen

Die folgenden beiden Tabellen enthalten Angaben zur Häufigkeit des Auftretens und zur Lokalisation von weiteren, nicht das ZNS betreffende, Metastasen. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Anzahl der betroffenen Organsysteme im gesamten Krankheitsverlauf (ausgenommen der ZNS-Metastasen) - Anzahl (%) 0 1 2 3 4 oder mehr	7 (4,5%) 24 (15,4%) 38 (24,4%) 59 (37,8%) 28 (17,9%)	111 143 172 147 157	0,930	nicht signifikant

Tabelle 19: Anzahl der insgesamt von Metastasen befallenen Organsysteme
(neben den ZNS-Metastasen)

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Ossäre Metastasen -Anzahl (%) Nein Ja	36 (23,1%) 120 (35,9%)	172 147	0,857	nicht signifikant
Pulmonale Metastasen - Anzahl (%) Nein Ja	58 (37,2%) 98 (62,8%)	143 168	0,479	nicht signifikant
Hepatische Metastasen -Anzahl (%) Nein Ja	66 (42,3%) 90 (57,7%)	143 168	0,762	nicht signifikant
Lymphogene Metastasen (ausgenommen Metastasen im direkten Lymphabflussgebiet des Primärtumors) -Anzahl (%) Nein Ja	105 (67,3%) 51 (32,7%)	167 147	0,324	nicht signifikant
Kutane Metastasen -Anzahl (%) Nein Ja	131 (84,0%) 25 (16,0%)	168 136	0,131	nicht signifikant
Anderweitige Metastasen (Niere, Nebenniere, Milz, gynäkologische Organe, andere viscerale Organe, Muskulatur) -Anzahl (%) Nein Ja	137 (87,8%) 19 (12,2%)	143 237	0,598	nicht signifikant

Tabelle 20: Einzelaufistung der von Metastasen befallenen Organsysteme (ohne ZNS)

Das Muster der sonstigen Tumorprogression zeigt somit keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose der zerebral metastasierten Mammakarzinompatientin ab Diagnose der ZNS-Metastasen.

4.5.4 Einfluss der Charakteristika der Erstmanifestation der ZNS-Metastasen auf die Prognose

In diesem Abschnitt werden insgesamt 25 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,002$.

In der folgenden Tabelle werden die Parameter zusammengefasst, die das zeitliche Verhältnis der ZNS-Metastasen zu dem Primärtumor beschreiben. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Dauer des Zeitintervalls zwischen der Erstdiagnose des Primärtumors und der ZNS-Metastasen -in Monaten Median Mittelwert Minimum Maximum	30,5 44,3 0 237			
-Anzahl (%) Intervall < 2 Jahre Intervall \geq 2 Jahre	66 (42,3%) 90 (57,7%)	160 147	0,937	nicht signifikant
Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen - in Jahren Median Mittelwert Minimum Maximum	55,0 54,5 24 85			
- Anzahl (%) Alter < 50 Jahre Alter \geq 50 Jahre	56 (35,9%) 100 (64,1%)	168 143	0,685	nicht signifikant
Metastasierungsstadium bei der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen -Anzahl (%) prim. ZNS-Metastasen sek. ZNS-Metastasen	40 (25,6%) 116 (74,4%)	227 136	0,017	nicht signifikant
Unterteilung der primär ZNS-Metastasierung (N=40) - Anzahl (%) nur ZNS-Metastasen mit anderen Metastasen	18 (45,0%) 22 (55,0%)	236 195	0,848	nicht signifikant

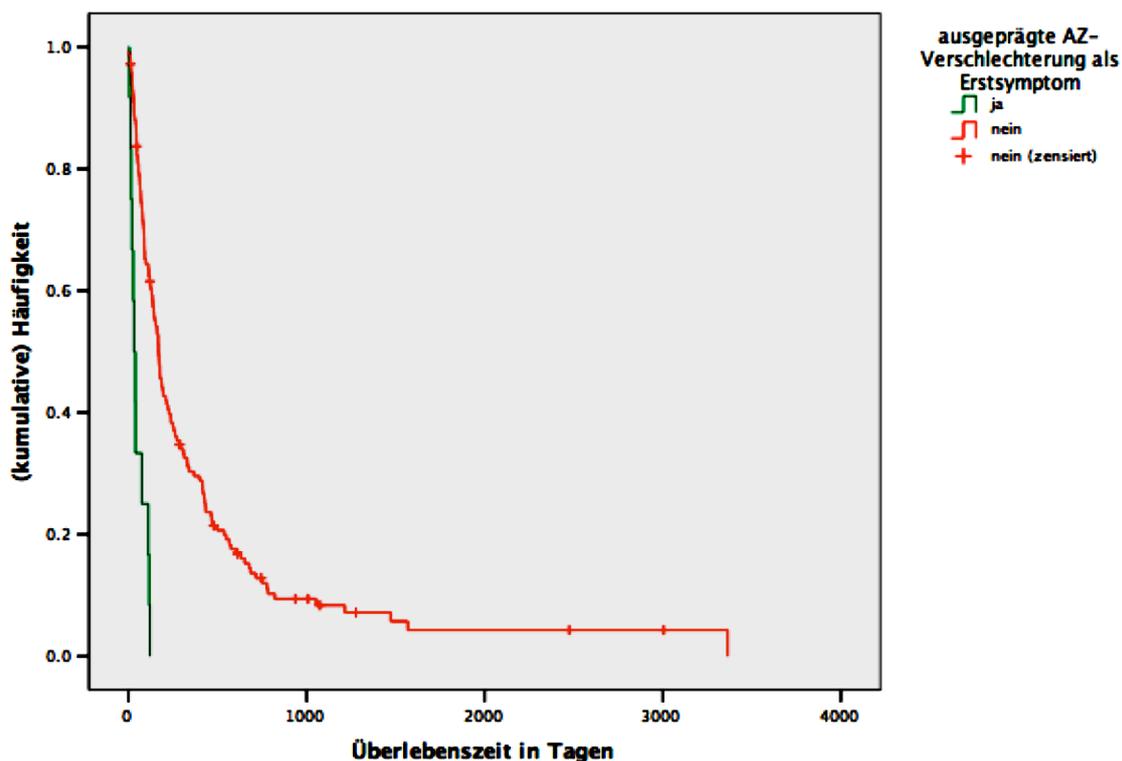
Tabelle 21: zeitliches Auftreten der ZNS-Metastasen

Die nächste Tabelle gibt eine Übersicht über die Erstsymptomatik der Patientinnen, die zu der Diagnose der ZNS-Metastasen geführt hat. Bei den asymptomatischen Patientinnen fiel die ZNS-Metastasierung hingegen entweder im Rahmen eines Screenings, einer Kontrolle oder Suche von Knochenmetastasen im Bereich des Schädels auf. Insgesamt konnten diese Daten für 154 Patientinnen erhoben werden.

	Studienkollektiv (154 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Auftreten von Symptomen - Anzahl (%) Nein Ja	17 (11,0%) 137 (89,0%)	195 141	0,827	nicht signifikant
Auftreten von Kopfschmerzen - Anzahl (%) Nein Ja	100 (64,9%) 54 (35,1%)	136 169	0,191	nicht signifikant
Auftreten von Übelkeit/Erbrechen - Anzahl (%) Nein Ja	118 (76,6%) 36 (23,4%)	159 141	0,735	nicht signifikant
Auftreten von Schwindel/ Gleichgewichtsstörungen - Anzahl (%) Nein Ja	113 (73,4%) 41 (26,6%)	152 167	0,763	nicht signifikant
Auftreten von Sehstörungen - Anzahl (%) Nein Ja	120 (77,9%) 34 (22,1%)	141 249	0,086	nicht signifikant
Auftreten von Hörstörungen - Anzahl (%) Nein Ja	150 (97,4%) 4 (2,6%)	159 75	0,777	nicht signifikant
Auftreten von Sensibilitätsstörungen - Anzahl (%) Nein Ja	123 (79,9%) 31 (20,1%)	160 136	0,765	nicht signifikant
Auftreten von Paresen - Anzahl (%) Nein Ja	122 (79,2%) 32 (20,8%)	168 130	0,198	nicht signifikant
Auftreten von Sprachstörungen - Anzahl (%) Nein Ja	144 (93,5%) 10 (6,5%)	160 63	0,703	nicht signifikant
Auftreten von epileptischen Anfällen - Anzahl (%) Nein Ja	136 (88,3%) 18 (11,7%)	152 177	0,654	nicht signifikant
Auftreten von Wesensveränderungen - Anzahl (%) Nein Ja	142 (92,2%) 12 (7,8%)	160 46	0,063	nicht signifikant
Auftreten von kognitiven Einbußen - Anzahl (%) Nein Ja	147 (95,5%) 7 (4,5%)	159 118	0,546	nicht signifikant
Auftreten einer ausgeprägten Verschlechterung des Allgemeinzustands - Anzahl (%) Nein Ja	142 (92,2%) 12 (7,8%)	168 31	<0,001	signifikant
Auftreten von Miktions- / Defäkations-Störungen - Anzahl (%) Nein Ja	148 (96,1%) 6 (3,9%)	167 19	<0,001	signifikant

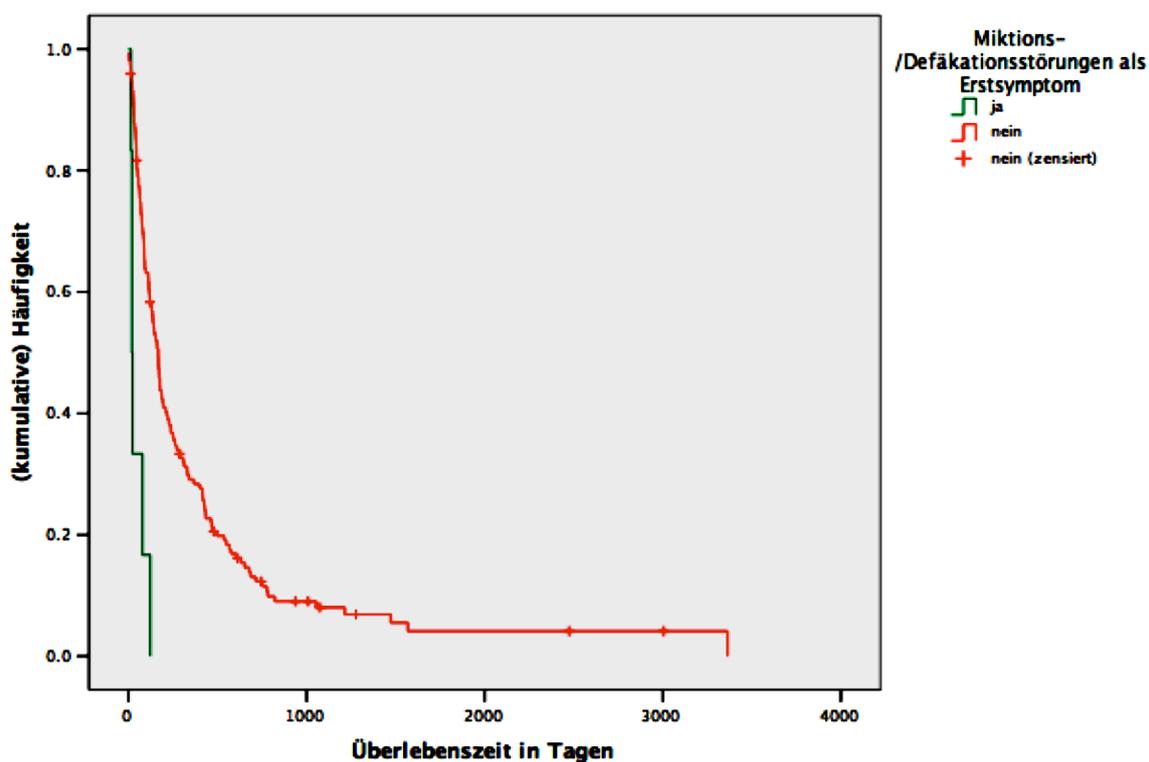
Tabelle 22: Erstsymptomatik der ZNS-Metastasen

12 Patientinnen wurden durch eine rapide Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes auffällig. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag bei 31 Tagen. Das Überleben der 142 Patientinnen, bei denen der Allgemeinzustand relativ stabil war, lag bei 168 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 11: Überlebenskurven der Patientinnen in Abhängigkeit von dem Allgemeinzustand bei der Diagnose der ZNS-Metastasen

Das Auftreten von schweren neurologischen Ausfällen im Sinne von Miktions- und/oder Defäkationsstörungen einhergehend mit einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustands war bei 6 Patientinnen im Kollektiv vorhanden. Hier zeigte sich, dass die mediane Überlebenszeit bei den 6 betroffenen Patientinnen bei 19 Tagen lag. Die mediane Überlebenszeit der anderen 148 Patientinnen lag hingegen bei 167 Tagen. Auch dies ist ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 12: Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Miktions- und/oder Defäkationsstörungen bei Diagnose der ZNS-Metastasen

Die morphologische Präsentation der ZNS-Metastasen ist in der anschließenden Tabelle beschrieben. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Der angegebene p-Wert gibt Auskunft über signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Auftreten von ausschließlich einer Meningeosis carcinomatosa -Anzahl (%) Nein Ja	133 (85,3%) 23 (14,7%)	169 122	0,141	nicht signifikant
Auftreten von soliden ZNS-Metastasen in Kombination mit einer Meningeosis carcinomatosa -Anzahl (%) Nein Ja	143 (91,7%) 13 (8,3%)	167 75	0,127	nicht signifikant
Auftreten einer Meningeosis carcinomatosa mit oder ohne Auftreten von soliden ZNS-Metastasen -Anzahl (%) Nein Ja	120 36	176 84	0,030	nicht signifikant

Tabelle 23: Morphologie der ZNS-Metastasen

Aufgrund der Bonferroni-Korrektur wird in dieser Arbeit der deutliche numerische Unterschied der Prognose bei Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa (median 84 Tage) im Vergleich zu Pat. mit alleinigen soliden Metastasen als nicht signifikant gewertet. Trotz des deutlichen Unterschiedes ist das berechnete Signifikanzniveau mit nur 0,03 allerdings auch nicht sonderlich hoch.

Die anschließende Tabelle bezieht sich ausschließlich auf die Patientinnen (N=133) bei denen solide ZNS-Metastasen nachweisbar waren und fasst die morphologischen Parameter der soliden Metastasen zusammen. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (133 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Lokalisation der soliden Metastasen -Anzahl (%) nur supratentoriell nur infratentoriell supra- und infratentoriell	49 (42,2%) 13 (11,2%) 54 (46,6%)	227 418 137	0,090	nicht signifikant
Anzahl der soliden Metastasen -Anzahl (%) Anzahl ≤ 3 Anzahl > 3	56 (42,1%) 77 (57,9%)	227 147	0,041	nicht signifikant
Durchmesser der größten soliden Metastase - in mm Median Mittelwert Minimum Maximum -Anzahl (%) Durchmesser ≤ 30mm Durchmesser > 30mm	20,0 24,4 1 60 70 (69,3%) 31 (30,7%)	159 192	0,068	nicht signifikant

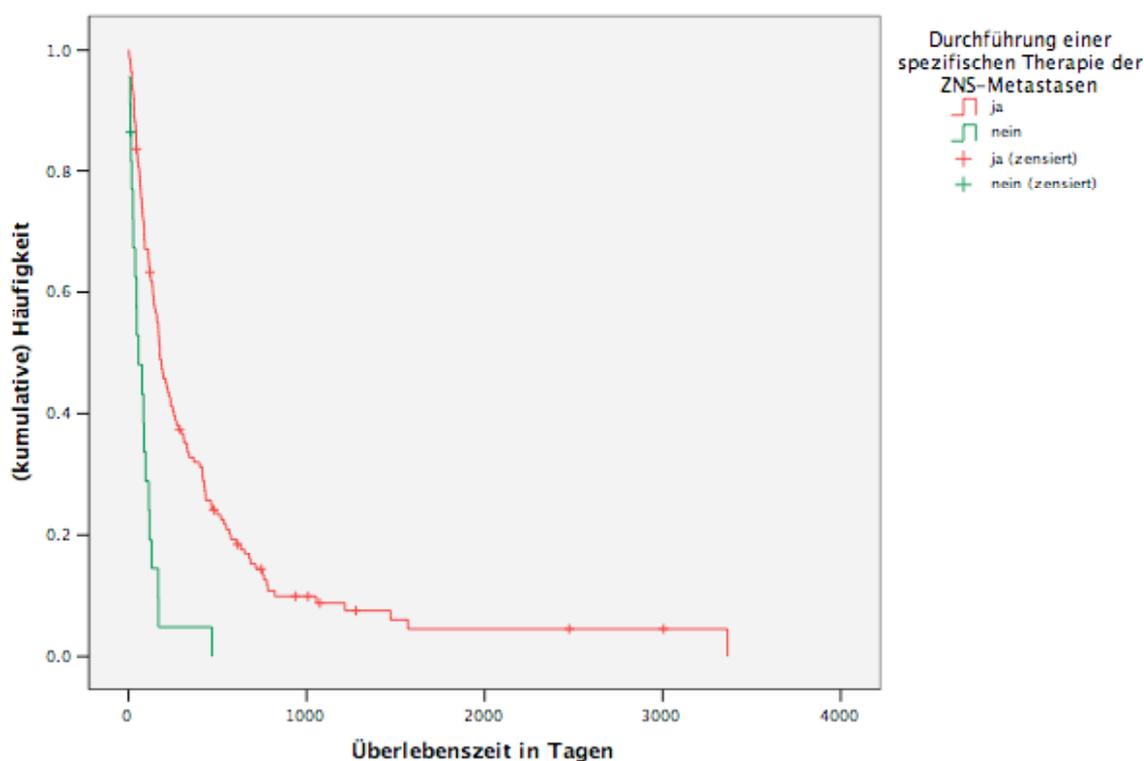
Tabelle 24: Morphologie der soliden ZNS-Metastasen

4.5.5 Therapie der ZNS-Metastasen

In diesem Abschnitt werden insgesamt 7 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,007$.

Bei 22 (14,1%) Patientinnen wurde aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes oder einer Ablehnung der Therapie durch die Patientin keine lokale Therapie der ZNS-Metastasen durchgeführt. Die mediane Überlebenszeit in dieser Gruppe lag bei 56 Tagen. 134 (85,9%) Patientinnen erhielten eine spezifische Therapie der ZNS-Metastasen. Die mediane Überlebenszeit lag in dieser Gruppe bei 176 Tagen.

Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p<0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 13: Überlebenskurven aller Patientinnen mit und ohne spezifischer Therapie der ZNS-Metastasen

Die folgende Tabelle gibt einen deskriptiven Überblick über die verschiedenen lokalen Therapieformen und die Kombinationen aus diesen, die im Laufe der ZNS-Metastasierung bei den 134 behandelten Patientinnen durchgeführt wurden.

Lokoregionäre Therapieformen	Studienkollektiv (156 Patientinnen)
Durchführung von... -Anzahl (%)	
keine lokoregionäre Therapie	22 (14,1%)
Ganzhirnbestrahlung	85 (54,5%)
Stereotaktische Einzelbestrahlung oder Gamma-knife	11 (7,1%)
Neurochirurgischer Eingriff	5 (3,2%)
Neurochirurgischer Eingriff und Ganzhirnbestrahlung	6 (3,8%)
Neurochirurgischer Eingriff und Stereotaktische Einzelbestrahlung oder Gamma-knife	2 (1,3%)
Ganzhirnbestrahlung und stereotaktische Einzelbestrahlung oder Gammaknife	1 (0,6%)
Intrathekale Applikation von Chemotherapeutika	22 (14,1%)
Intrathekale Applikation von Chemotherapeutika und Ganzhirnbestrahlung	2 (1,3%)

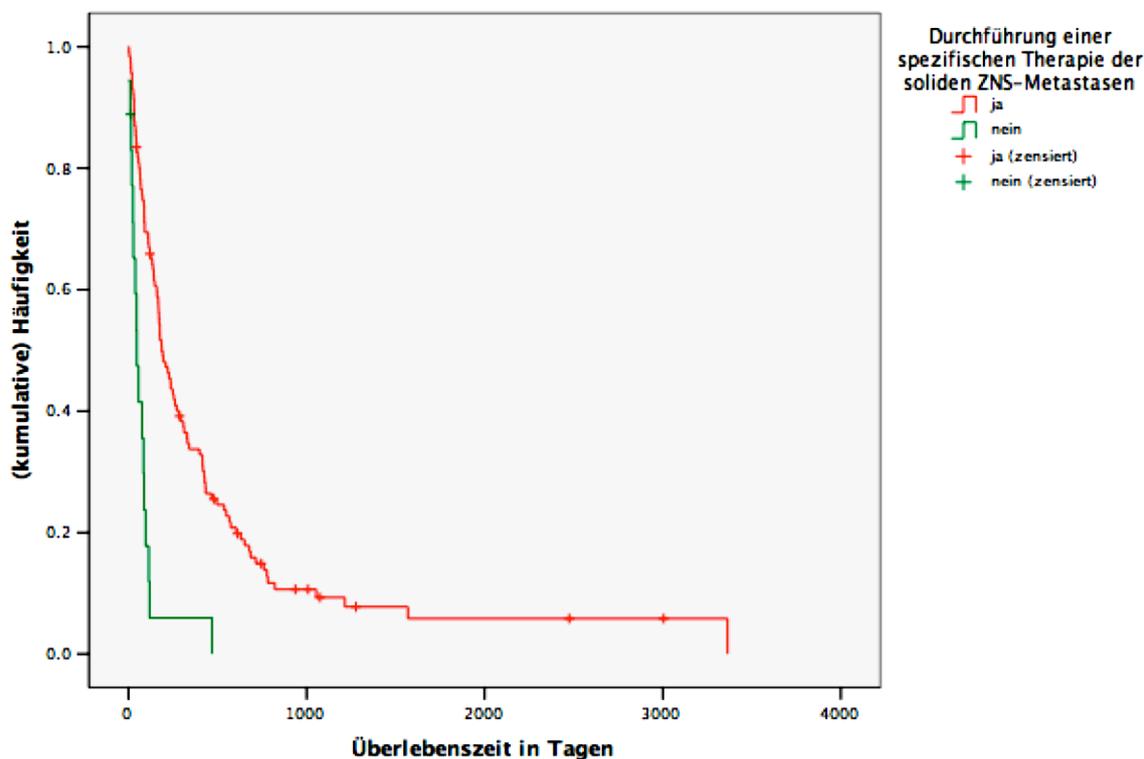
Tabelle 25: Überblick über die lokalen Therapieformen bei ZNS-Metastasen

In der nächsten Tabelle findet sich die Analyse der intrathekalen Applikation von Chemotherapeutika bei den 36 Patientinnen mit einer MC. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für die Berechnung des p-Wertes wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (36 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Durchführung einer intrathekalen Chemotherapie -Anzahl (%)				
Nein	12 (33,3%)	114	0,988	nicht signifikant
Ja	24 (66,7%)	78		

Tabelle 26: Durchführung einer intrathekalen Chemotherapie bei MC

Insgesamt lag bei 133 Patientinnen eine solide ZNS-Metastasierung vor. Hiervon erhielten 115 Patientinnen eine spezifische Therapie dieser Metastasen. Hierbei handelte es sich um eine Radiatio, einen neuroradiologischen oder neurochirurgischen Eingriff oder aus einer Kombination dieser verfahren. Es fand sich eine mediane Überlebenszeit der 115 Patientinnen von 187 Tagen. Die 18 Patientinnen ohne spezifische Therapie hatten eine mediane Überlebenszeit von 46 Tagen. Der p-Wert ist signifikant und liegt bei $p < 0,001$. Dies stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 14: Überlebenskurven der Patientinnen mit soliden ZNS-Metastasen mit und ohne spezifischer Therapie der ZNS-Metastasen

In der nächsten Tabelle werden die 3 Haupttherapieregime zur Behandlung der soliden Metastasen gegeneinander verglichen. Die Analyse erfolgte für die 115 Patientinnen mit soliden Metastasen und einer spezifischen Therapie. Es wurden nur die Fälle (100 Patientinnen) ausgewertet, bei denen eine einzige Therapieform eingesetzt wurde. Die Fälle (15 Patientinnen) mit Kombinationen aus mehreren Therapieoptionen wurden an dieser Stelle nicht ausgewertet. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für die Berechnung des p-Wertes wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Indikationsstellung zur alleinigen operativen Therapie bzw. zum radiochirurgischen Eingriff normalerweise einer limitierten Manifestation der ZNS-Metastasen (einzelne, vorzugweise solitäre Herde) vorbehalten ist, während die Ganzhirnbestrahlung bei diffuser Metastasierung des ZNS unumgänglich ist. Der numerische Unterschied in der Prognose spiegelt trotz Nichterreichen des Signifikanzniveaus diesen Effekt sicher wieder.

	Studienkollektiv (115 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Durchführung von... -Anzahl (%)				
Ganzhirnbestrahlung	84 (84,0%)	176	0,308	nicht signifikant
Radiochirurgischer Eingriff	5 (5,0%)	331		
Neurochirurgischer Eingriff	11 (11,0%)	418		

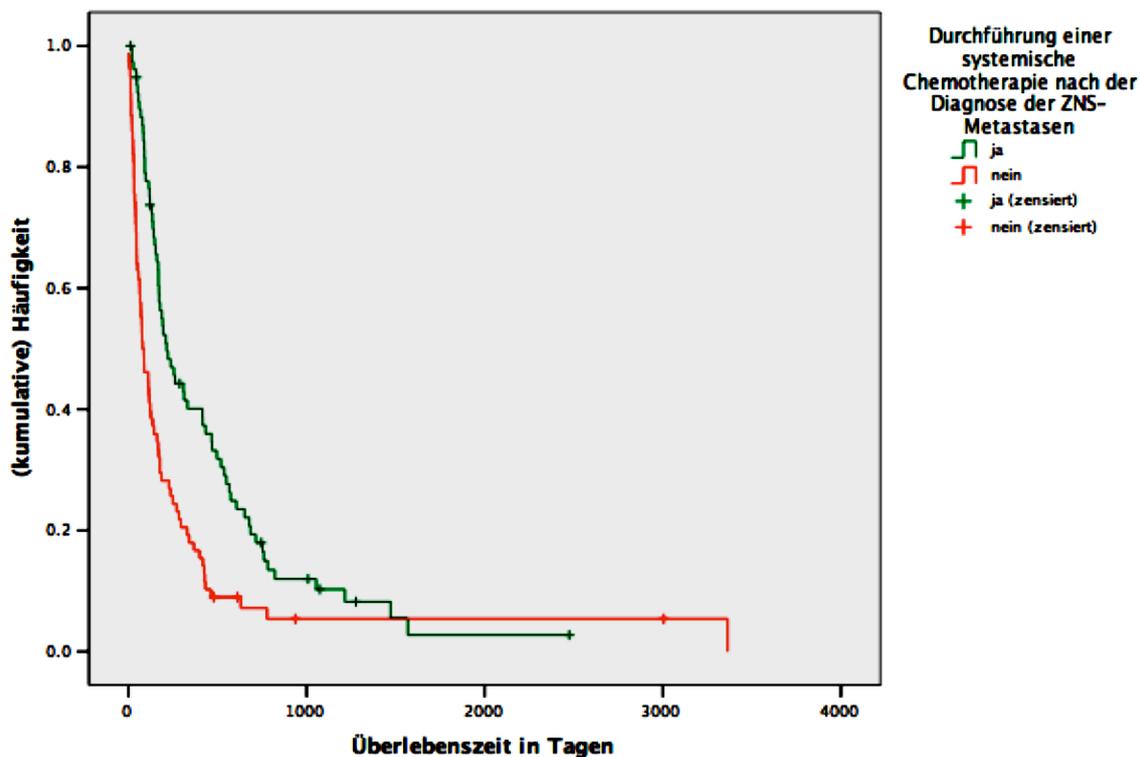
Tabelle 27: Vergleich der Behandlungsregime bei soliden ZNS-Metastasen

In der folgenden Tabelle sind die verschiedenen systemischen Therapieformen zusammengefasst, die nach der Diagnose der ZNS-Metastasierung bei den Patientinnen noch durchgeführt wurden.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Durchführung einer systemischen Chemotherapie -Anzahl (%)				
Nein	78 (50,0%)	79	<0,001	signifikant
Ja	78 (50,0%)	214		
Durchführung einer endokrinen Therapie -Anzahl (%)				
Nein	106 (67,9%)	141	0,049	nicht signifikant
Ja	50 (32,1%)	209		
Durchführung einer Antikörpertherapie -Anzahl (%)				
Nein	126 (80,8%)	130	<0,001	signifikant
Ja	30 (19,2%)	496		
Durchführung einer Antikörpertherapie nach dem Aufreten der ZNS-Metastasen im Kollektiv der Her2/neu-positiven Patientinnen (N=38)				
Nein	13 (34,2%)	221	0,009	nicht signifikant
Ja	25 (65,8%)	519		

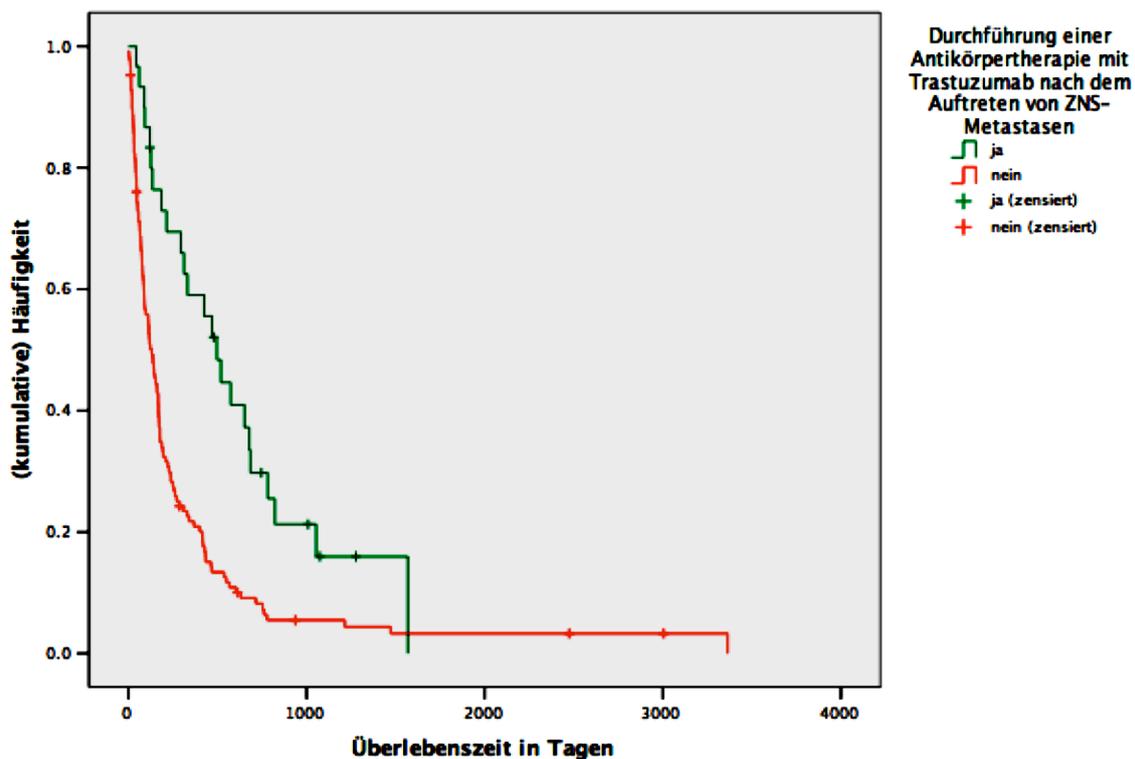
Tabelle 28: Durchführung systemischer Therapieformen nach Diagnose der ZNS-Metastasen

Das mediane Überleben dieser Patientinnen die nach dem Auftreten der ZNS-Metastasen noch eine Form der Chemotherapie erhalten haben lag bei 214 Tagen. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der Patientinnen ohne weitere Chemotherapie bei nur 79 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 15: Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Chemotherapie nach Diagnose der ZNS-Metastasen

Das mediane Überleben der Patientinnen die nach dem Auftreten der ZNS-Metastasen noch eine Antikörpertherapie erhalten haben lag bei 496 Tagen. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der Patientinnen ohne Antikörpertherapie bei nur 130 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 16: Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Antikörpertherapie nach der Diagnose der ZNS-Metastasen

4.5.6 Der Krankheitsverlauf nach der Diagnose der ZNS-Metastasen

In diesem Abschnitt werden insgesamt 5 Testungen durchgeführt. Nach Bonferroni-Korrektur liegt das korrigierte Signifikanzniveau bei $p=0,01$.

In der folgenden Tabelle werden die Parameter zusammengefasst, die Aussagen zu dem Eintreten einer Verbesserung der Erkrankung geben.

Als objektiver Parameter zur Verbesserung der Erkrankung wurde die nachgewiesene Tumorremission herangezogen. Es wurden die Daten von 131 Patientinnen ausgewertet. Im Falle von 25 Patientinnen konnte anhand der vorliegenden Akten keine sichere Aussage über eine Metastasenremission getroffen werden.

Als subjektiver Parameter zur Verbesserung der Erkrankung wurde die Symptomverbesserung verwendet. Es wurden hierbei die Daten von 129 Patientinnen ausgewertet. Im Falle von 27 Patientinnen konnte anhand der vorliegenden Akten keine sichere Aussage über den Symptomverlauf getroffen werden.

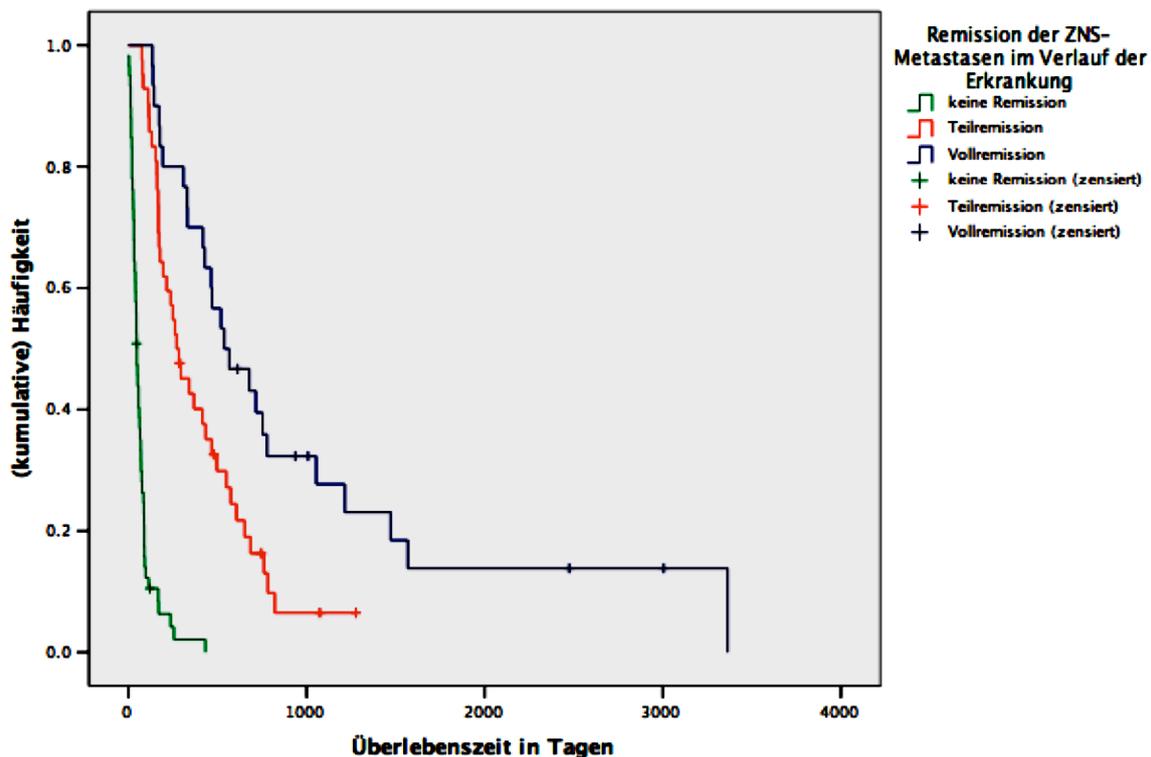
Die beiden Parameter wurden zudem zu einem weiteren Bewertungsparameter, dem Erzielen eines Benefits, zusammengefasst.

Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (156 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Eintreten einer Remission der ZNS-Metastasen -Anzahl (%)				
keine Remission	59 (45,0%)	46	<0,001	signifikant
Teilremission	42 (32,1%)	270		
Vollremission	30 (22,9%)	537		
Eintreten einer Symptomverbesserung -Anzahl (%)				
keine Symptomverbesserung	41 (31,8%)	45	<0,001	signifikant
Symptomreduktion	30 (23,3%)	169		
Symptomfreiheit	58 (45,0%)	367		
Eintreten eines Benefits -Anzahl (%)				
kein Benefit	66 (42,3%)	46	<0,001	signifikant
Benefit 2.Ordnung (Teilremission oder Symptomverbesserung > 3 Monate)	60 (38,5%)	237		
Benefit 1.Ordnung (Vollremission)	30 (19,2%)	537		

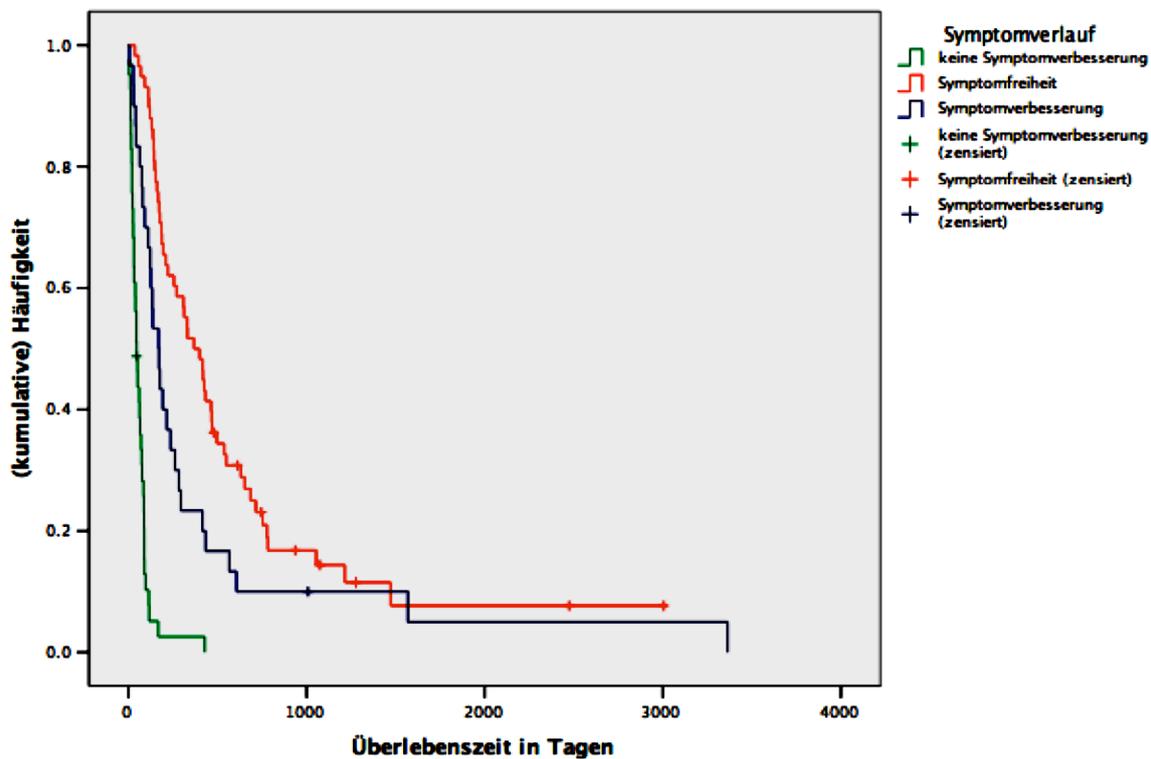
Tabelle 29: Tumorremission und Symptomverbesserung

Das mediane Überleben der Patientinnen, bei denen es zu einer Vollremission der ZNS-Metastasen kam, lag bei 537 Tagen. Das mediane Überleben der Patientinnen mit einer teilweisen Remission der ZNS-Metastasen lag noch bei 270 Tagen. Bei Patientinnen ohne Remission lag das mediane Überleben nur bei 46 Tagen. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellen sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



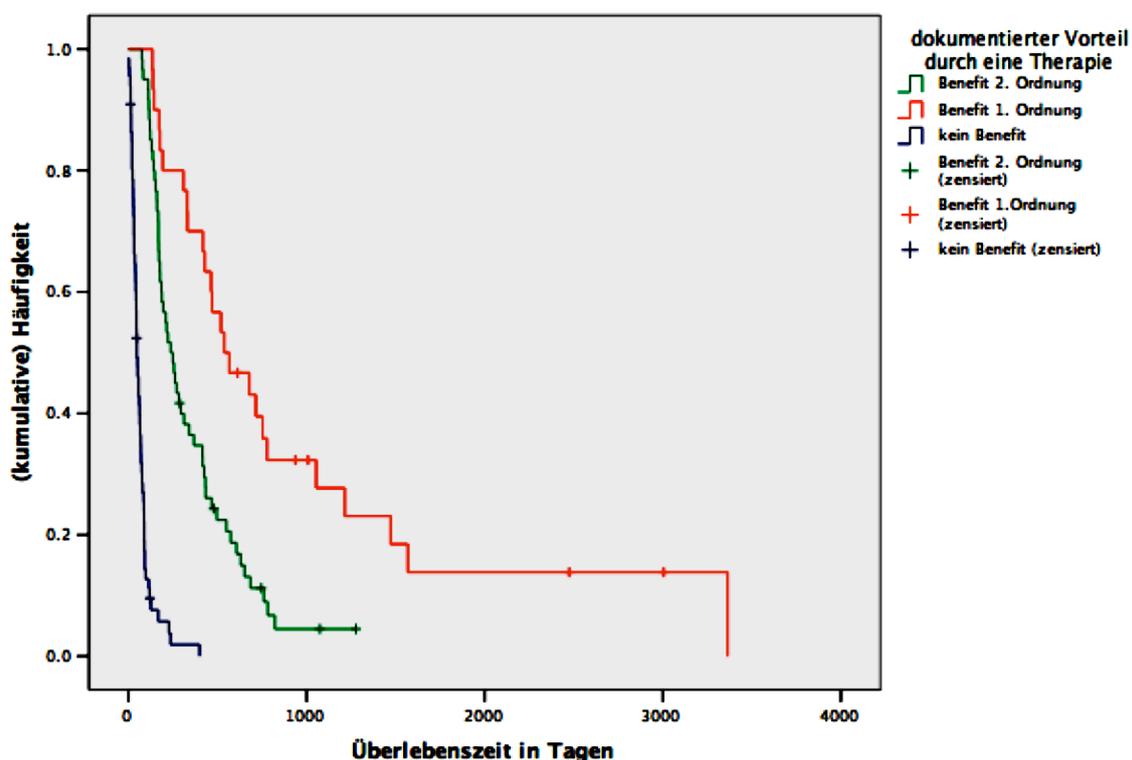
Grafik 17: Überlebenskurven der Patientinnen mit oder ohne Tumorremission

Bei den Patientinnen mit einer zeitweiligen Symptombfreiheit lag das mediane Überleben bei 367 Tagen. Patientinnen mit zumindest einer Symptomreduktion hatten ein medianes Überleben von 169 Tagen. Patientinnen ohne jegliche Verbesserung der Symptome hatten eine mediane Überlebenszeit von 45 Tagen. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellen sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



Grafik 18: Überlebenskurven der Patientinnen mit oder ohne Symptomverbesserung

Bei der Variablen des Benefits, die eine Kombination aus objektiver Tumorremission und subjektiver Symptomverbesserung darstellt, liegt das mediane Überleben der Patientinnen mit einem Benefit 1. Ordnung bei 537 Tagen und bei Patientinnen mit einem Benefit 2. Ordnung bei 237 Tagen. Patientinnen ohne Benefit hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 46 Tagen. Diese Unterschiede sind ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellen sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



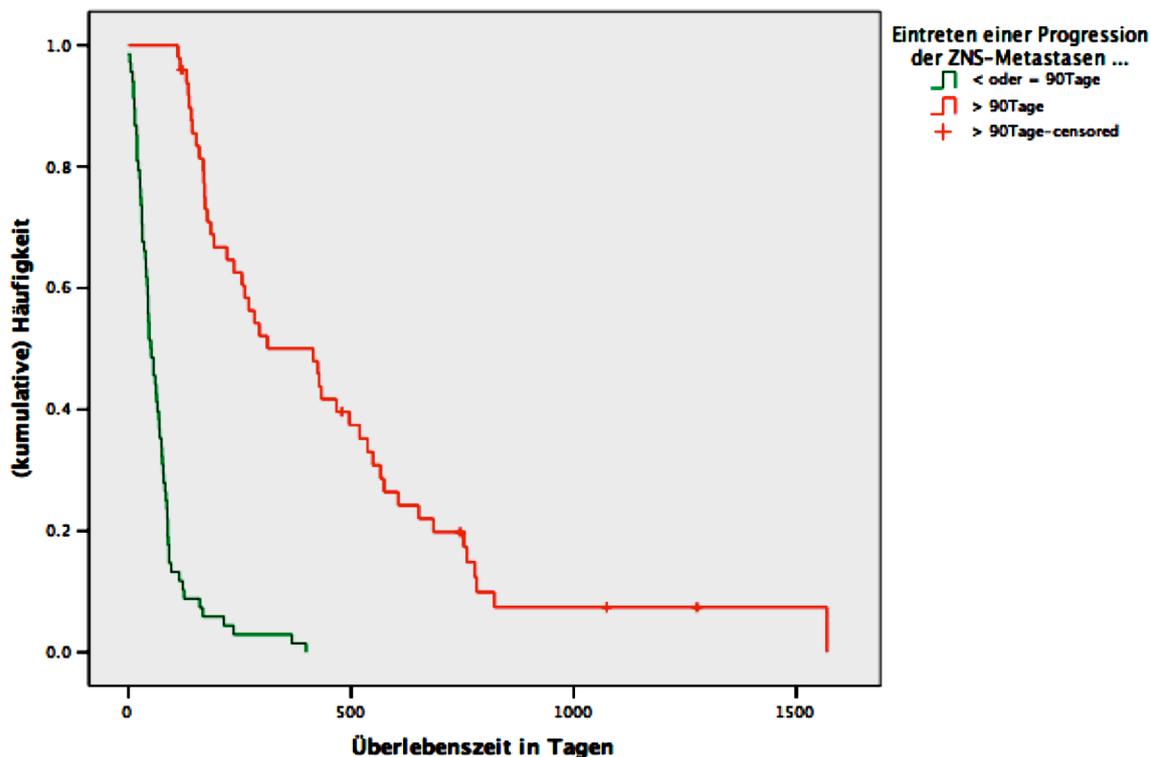
Grafik 19: Überlebenskurven der Patientinnen mit oder ohne Benefit

Die folgende Auflistung bezieht sich auf die 117 Patientinnen, bei denen es nachgewiesenermaßen zu einer Progression der ZNS-Metastasierung kam. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (117 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Dauer des Zeitintervalls zwischen der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen und der ersten weiteren Progression derselbigen -in Tagen				
Median	59,0			
Mittelwert	130,3			
Minimum	0			
Maximum	854			
-Anzahl (%)				
Intervall ≤ 90 Tage	68 (58,1%)	50	<0,001	signifikant
Intervall > 90 Tage	49 (41,9%)	415		

Tabelle 30: zeitlicher Verlauf der Progression der ZNS-Metastasen

Das mediane Überleben der Patientinnen, bei denen es frühestens nach 90 Tagen nach Erstdiagnose der ZNS-Metastasen zu einer Progression derselbigen kam, lag bei 415 Tagen. Bei den Patientinnen, bei denen eine Progression der ZNS-Metastasen schon früher auftrat, lag das mediane Überleben bei 50 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und stellt sich graphisch anhand der Kaplan-Meier-Kurve wie folgt dar:



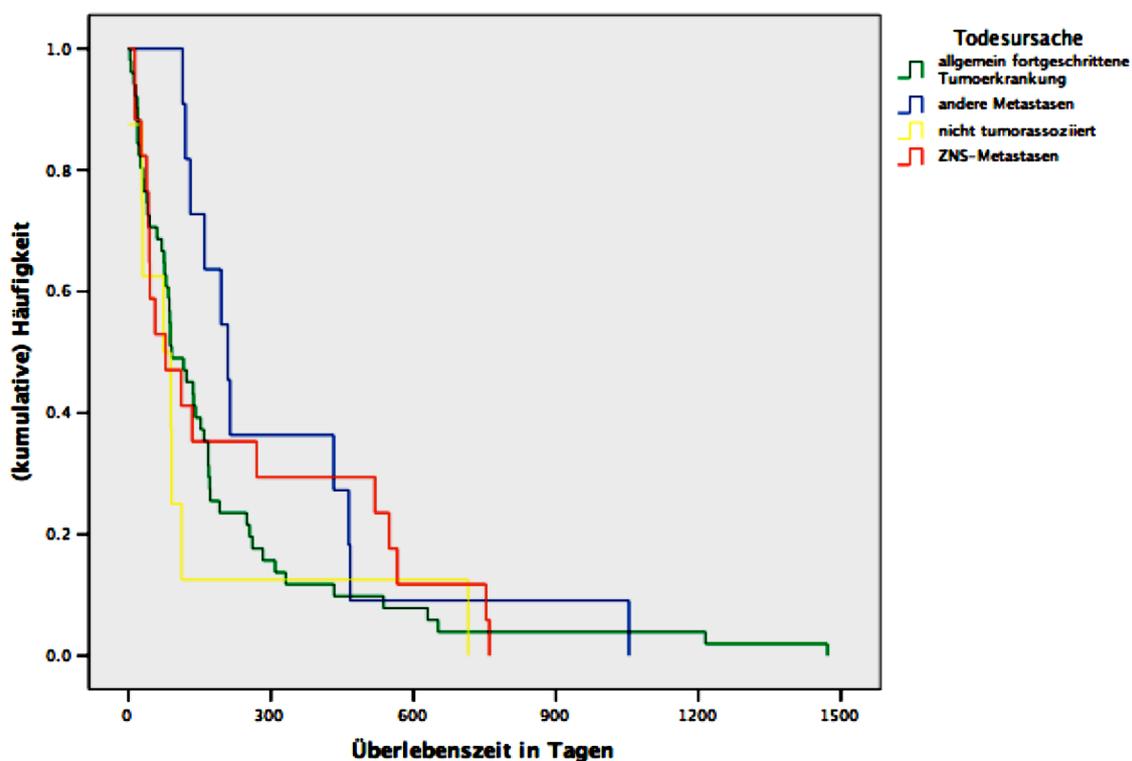
Grafik 20: Überlebenskurven der Patientinnen mit einer Progression der ZNS-Metastasen ≤ 90 Tage oder > 90 Tage

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Todesursache der 86 Patientinnen, bei denen diese gesichert bekannt war. Bei 57 Patientinnen war die Todesursache nicht sicher aus der Aktenlage erkenntlich. 13 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben. Bei den angegebenen Prozentzahlen handelt es sich um die validen Prozentwerte. Für diese Analysen wurde das Log Rank-Testverfahren angewendet.

	Studienkollektiv (143 Patientinnen)	Mediane Überlebenszeit (in Tagen)	P	Signifikanz
Todesursache -Anzahl (%)			0,653	nicht signifikant
ZNS-Metastasen	18 (22,2%)	78		
andere Metastasen	9 (11,1%)	209		
allgemein fortgeschrittene Tumorerkrankung	54 (66,7%)	88		
-deskriptiv, nicht in Auswertung einbezogen nicht tumorassoziiert*	5	89		

Tabelle 31: Todesursache

Die Kaplan-Meier-Kurven dieser Subgruppen stellen sich wie folgt dar:



Grafik 21 Überlebenskurven der Patientinnen anhand der Todesursache

* Die 5 Patientinnen, bei denen eine nicht tumorassoziierte Todesursache vorlag, wurden an dieser Stelle nur deskriptiv in die Tabelle eingefügt. In die Auswertung wurden die Daten dieser 5 Patientinnen nicht einberechnet, da das Eintreten des Todes rein zufällig war und somit keine Bezug auf die Tumorerkrankung haben.

4.6 Ergebnisübersicht

4.6.1 Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen

Biologische Faktoren				
untersuchter Parameter	p-Wert	Sigifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur	Signifikant	nicht Signifikant
Patientenalter	0,661	0,0045		X
Menopausenstatus	0,902	0,0045		X
Tumorstadium	<0,001	0,0045	X	
Nodalstatus	0,011	0,0045		X
Fernmetastasen	<0,001	0,0045	X	
histologischer Tumortyp	0,109	0,0045		X
Lymphangiosis carcinomatosa	<0,001	0,0045	X	
Differenzierungsgrad	0,001	0,0045	X	
Progesteronrezeptorstatus	<0,001	0,0045	X	
Östrogenrezeptorstatus	<0,001	0,0045	X	
Her2/neu-Rezeptorstatus	0,196	0,0045		X

Tabelle 32: Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen

4.6.2 Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich des Überlebens nach Auftreten der ZNS-Metastasen

Biologische Faktoren				
untersuchter Parameter	p-Wert	Sigifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur	Signifikant	nicht Signifikant
Patientenalter	0,352	0,0045		X
Menopausenstatus	0,814	0,0045		X
Tumorstadium	0,032	0,0045		X
Nodalstatus	0,631	0,0045		X
Fernmetastasen	0,915	0,0045		X
histologischer Tumortyp	0,935	0,0045		X
Lymphangiosis carcinomatosa	0,916	0,0045		X
Differenzierungsgrad	0,996	0,0045		X
Progesteronrezeptorstatus	0,853	0,0045		X
Östrogenrezeptorstatus	0,024	0,0045		X
Her2/neu-Rezeptorstatus	<0,001	0,0045	X	
Therapiemodalitäten des Primärtumors				
Bestrahlung der Mamma	0,083	0,008		X
Chemotherapie	0,524	0,008		X
Endokrine Therapie	0,274	0,008		X
Antikörpertherapie	0,004	0,008	X	
Krankheitsverlauf und Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen				
Dauer des krankheitsfreien Intervalls	0,994	0,004		X
Lokalrezidiv	0,477	0,004		X
kontralaterales Zweitkarzinom	0,992	0,004		X
Andersseitiges Zweitkarzinom	0,757	0,004		X
Metastasen (neben ZNS)	0,580	0,004		X
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme	0,930	0,004		X
Ossäre Metastasen	0,857	0,004		X
Pulmonale Metastasen	0,479	0,004		X
Hepatische Metastasen	0,762	0,004		X
Lymphogene Metastasen	0,324	0,004		X
Kutane Metastasen	0,131	0,004		X
Andersseitige Metastasen	0,598	0,004		X

Tabelle 33a: Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich des Überlebens nach Auftreten der ZNS-Metastasen (Teil 1)

Erstmanifestation der ZNS-Metastasen				
untersuchter Parameter	p-Wert	Sigifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur	Signifikant	nicht Signifikant
Alter zum Zeitpunkt der ZNS-Metastasen	0,685	0,002		X
Metastasierungsstadium	0,017	0,002		X
Symptome allgemein	0,827	0,002		X
Kopfschmerzen	0,191	0,002		X
Übelkeit/Erbrechen	0,735	0,002		X
Schwindel/Gleichgewichtsstörungen	0,763	0,002		X
Sehstörungen	0,086	0,002		X
Hörstörungen	0,777	0,002		X
Sensibilitätsstörungen	0,765	0,002		X
Paresen	0,198	0,002		X
Sprachstörungen	0,703	0,002		X
Epileptische Anfälle	0,654	0,002		X
Wesensveränderung	0,063	0,002		X
Kognitive Einbußen	0,546	0,002		X
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	<0,001	0,002	X	
Miktions-/Defäkationsstörungen	<0,001	0,002	X	
Auftreten einer Meningeosis carcinomatosa	0,030	0,002		X
Lokalisation der soliden Metastase(n)	0,090	0,002		X
Anzahl der soliden Metastase(n)	0,041	0,002		X
Größe der soliden Metastase(n)	0,068	0,002		X
Therapie der ZNS-Metastasen				
Durchführung einer spezifischen Therapie (alle ZNS-Metastasen)	<0,001	0,007	X	
Durchführung einer spezifischen Therapie (solide ZNS-Metastasen)	<0,001	0,007	X	
Intrathekale Chemotherapie	0,988	0,007		X
Radiatio oder (Radio-)chirurgischer Eingriff	0,308	0,007		X
Chemotherapie	<0,001	0,007	X	
Endokrine Therapie	0,049	0,007		X
Antikörpertherapie	<0,001	0,007	X	
Krankheitsverlauf nach der Diagnose der ZNS-Metastasen				
Remission	<0,001	0,01	X	
Symptomverbesserung	<0,001	0,01	X	
Benefit	<0,001	0,01	X	
Zeitintervall bis zur Progression der ZNS-Metastasen	<0,001	0,01	X	
Todesursache	0,653	0,01		X

Tabelle 33b: Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich des Überlebens nach Auftreten der ZNS-Metastasen (Teil 2)

4.7 Veränderungen des therapeutischen Vorgehens im Verlauf der letzten 20 Jahre

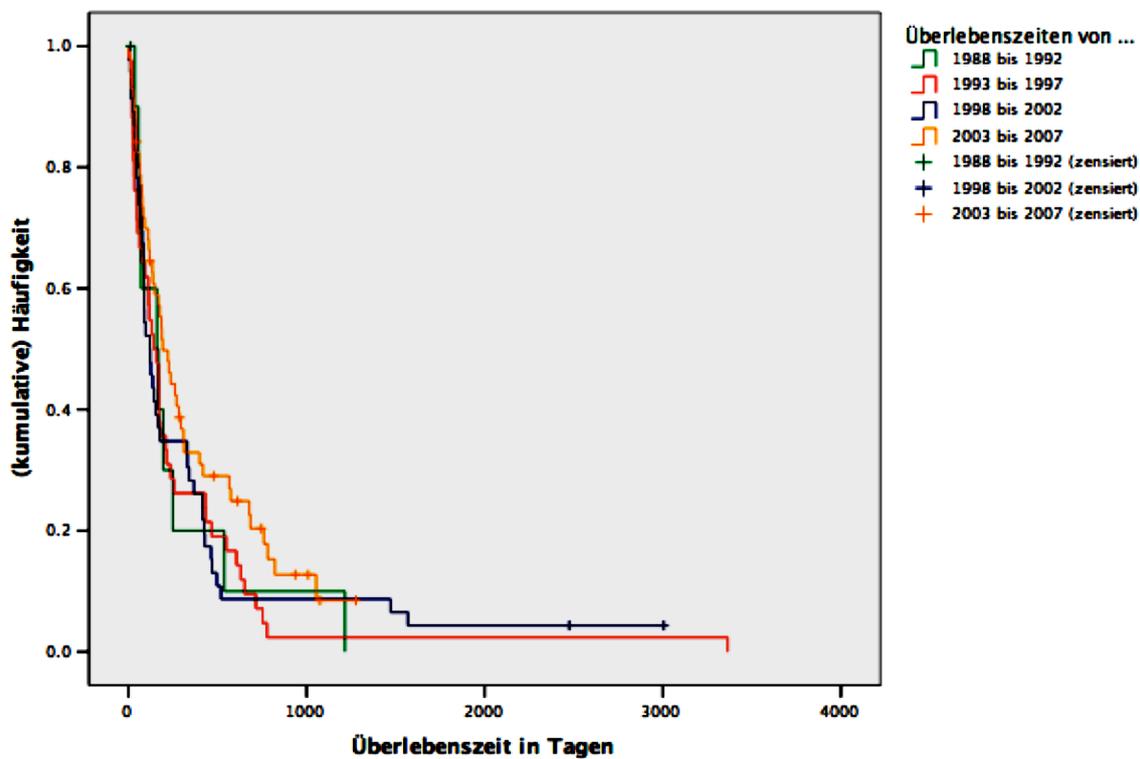
Die folgende Tabelle gibt einen deskriptiven Überblick über die Häufigkeit der Anwendung verschiedener therapeutischer Möglichkeiten im Laufe der letzten 20 Jahre. Hierfür wurden die Patientinnen in 4 Gruppen aufgeteilt, die jeweils 5 Jahre zusammenfassen. Als Zuteilungsdatum wurde das Datum der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen verwendet.

	1988 - 1992 (11 Patientinnen)	1993 - 1997 (42 Patientinnen)	1998 - 2002 (46 Patientinnen)	2003 - 2007 (57 Patientinnen)
Durchführung eines neurochirurgischen Eingriffs - Anzahl (%) Nein Ja	10 (90,9%) 1 (9,1%)	40 (95,2%) 2 (4,8%)	41 (89,1%) 5 (10,9%)	49 (86,0%) 8 (14,0%)
Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung - Anzahl (%) Nein Ja	2 (18,2%) 9 (81,8%)	14 (33,3%) 28 (66,7%)	24 (52,2%) 22 (47,8%)	18 (31,6%) 39 (68,4%)
Durchführung einer stereotaktischen Einzelbestrahlung oder Gamma knife - Anzahl (%) Nein Ja	11 (100,0%) 0 (0,0%)	38 (90,5%) 4 (9,5%)	39 (84,8%) 7 (15,2%)	48 (84,2%) 9 (15,8%)
Durchführung einer intrathekalen Chemotherapie - Anzahl (%) Nein Ja	8 (72,7%) 3 (27,3%)	32 (76,2%) 10 (23,8%)	35 (76,1%) 11 (23,9%)	52 (91,2%) 5 (8,8%)
Durchführung einer systemischen Chemotherapie - Anzahl (%) Nein Ja	5 (45,5%) 6 (54,5%)	19 (45,2%) 23 (54,8%)	29 (63,0%) 17 (37,0%)	25 (43,9%) 32 (56,1%)
Durchführung einer endokrinen Therapie - Anzahl (%) Nein Ja	6 (54,5%) 5 (45,5%)	21 (50,0%) 21 (50,0%)	32 (69,6%) 14 (30,4%)	47 (82,5%) 10 (17,5%)
Durchführung einer Antikörpertherapie - Anzahl (%) Nein Ja	11 (100,0%) 0 (0,0%)	40 (95,2%) 2 (4,8%)	36 (78,3%) 10 (21,7%)	39 (68,4%) 18 (31,6%)

Tabelle 34: Therapieüberblick in einem Zeitraum von 20 Jahren

In den Jahren 1988 bis 1992 lag das mediane Überleben der Patientinnen bei 160 Tagen, zwischen 1993 und 1997 bei 141 Tagen und zwischen 1998 und 2002 bei 120 Tagen. In den letzten 5 Jahren 2003 bis 2007 lag das mediane Überleben bei 192 Tagen.

Der Vergleich der 4 Untergruppen mittels Log-Rank Testverfahren ergab einen p-Wert von 0,298 und ist somit nicht signifikant. Die Kaplan-Meier-Kurve stellt dieses Ergebnis wie folgt dar:



Grafik 22: Überlebenskurven der Patientinnen in den letzten 20 Jahren in 5-Jahres-Gruppen

5. Diskussion

Das Auftreten von ZNS-Metastasen im Verlauf einer Mammakarzinom-Erkrankung ist genau betrachtet kein allzu seltenes Ereignis. In der aktuellen Literatur wird die Inzidenz von ZNS-Metastasen in diesem Zusammenhang zwischen 15 und 20% angegeben. Der Anteil von solitären ZNS-Metastasen liegt dabei bei 16%.⁵⁶

Betrachtet man alle Patientinnen mit soliden ZNS-Metastasen, so ist in 15-20% der Fälle das Mammakarzinom als Ursache für die Metastasen zu verzeichnen. Nur das Bronchialkarzinom hat mit circa 45% eine höhere Wahrscheinlichkeit für ZNS-Metastasen. Das Mammakarzinom ist zudem als der häufigste solide Tumor ursächlich für eine Meningeosis carcinomatosa.^{1, 13,}

Die Prognose ist derzeit, trotz der sich immer fortentwickelnden Behandlungsmethoden, weiterhin infaust und hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht erheblich verbessert. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird die Überlebenszeit für unbehandelte ZNS-Metastasen mit 4 Wochen (30 Tagen) beschrieben. Unter symptomatischer Therapie mit Kortikosteroiden steigt die mediane Überlebenszeit auf 2 Monate (60 Tage). Lässt der Allgemeinzustand der Patientin eine spezifische Behandlung der ZNS-Metastasen, beispielsweise durch Ganzhirnbestrahlung, zu, so verlängert sich die mediane Überlebenszeit auf ungefähr 6 Monate (180 Tage). Diese Leitlinien wurden zwar allgemein für alle ZNS-Metastasen, unabhängig vom Primärtumor, aufgestellt, decken sich aber mit den Überlebenszeiten für Mammakarzinome im speziellen.^{13, 35}

5.1 Repräsentativität des Studienkollektivs

In dieser Studie lag die mediane Überlebenszeit des Studienkollektivs mit 156 Patientinnen vom Zeitpunkt der Diagnose der ZNS-Metastasen bis zum Todeszeitpunkt bei 150 Tagen. Das entspricht rund 5 Monaten und liegt im Bereich der erwarteten Überlebenszeit in der Fachliteratur.¹³

Die Überlebenszeit unseres Vergleichskollektivs mit 95 Patientinnen lag bei 157 Tagen. Im Vergleich der beiden Gruppen im Hinblick auf die Überlebenszeiten ergab sich im Log Rank-Testverfahren ein p-Wert von 0,772. Somit ist zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Die Überlebenszeiten des Studienkollektivs können somit als repräsentativ angesehen werden.

Im weiteren Vergleich des Studienkollektivs mit dem Vergleichskollektiv ergaben sich hinsichtlich des Alters der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms, des histologischen Typs des Primärtumors, des Nodalstatus, der Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa im Primärtumor, des Differenzierungsgrades des Primärtumors, des Ausmaßes der Fernmetastasierung bei Diagnose des Primärtumors, des Hormonrezeptorstatus und des Her2/neu-Rezeptorstatus ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden Gruppen zeigte sich ausschließlich in der Verteilung des Tumorstadiums des Primärtumors. Es zeigte sich, dass die Tumorstadien im Studienkollektiv fortgeschrittener waren, als die des Vergleichskollektivs. In beiden Gruppen war zwar das vorherrschende Tumorstadium pT2 (Studienkollektiv=46,3% und Vergleichskollektiv=42,9%), im Studienkollektiv wiesen jedoch 36,8% der Patientinnen ein Tumorstadium von pT3 oder pT4 auf. Im Vergleichskollektiv wiesen nur 20,9% der Patientinnen ein Tumorstadium von pT3 oder pT4 auf. Der Anteil der pT1-Tumore lag dagegen im Vergleichskollektiv bei 36,3%, beim Studienkollektiv nur bei 17,0%.

Ein Grund für diesen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist eventuell darin zu sehen, dass die Patientinnen mit einem niedrigen pT-Stadium nach der primären Behandlung des Tumors eher eine weitere Behandlung in peripheren Häusern oder beim niedergelassenen Onkologen in Erwägung ziehen, als Patientinnen mit fortgeschrittenen pT-Stadien. Deren Prognose ist grundsätzlich als schlechter einzustufen. Diese Patientinnen scheinen dazu zu neigen, die Behandlung in den Zentren weiterführen zu wollen, in denen die Behandlung begonnen wurde.

5.2 Der Einfluss klinisch-pathologischer Charakteristika des Primärtumors auf die zeitliche Entstehung der ZNS-Metastasen

In dieser Studie wurden zunächst alle Faktoren, die bereits vor der Entstehung der ZNS-Metastasen in der Krankheitsgeschichte bekannt waren, auf ihren Einfluss auf die zeitliche Entstehung der ZNS-Metastasen untersucht. Hier zeigte sich, dass das Primärtumorstadium, der Nodalstatus, das Tumorgrading, das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa oder von Fernmetastasen und der Hormonrezeptorstatus der Patientinnen einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Auffällig ist hier, dass diese Faktoren allesamt anerkannte Prognosefaktoren zur Einschätzung der Mammakarzinomerkrankung und des weiteren Verlaufs sind²⁷. Das legt nahe, dass die Entstehung der ZNS-Metastasen direkt mit der Gesamtprognose der Mammakarzinomerkrankung korreliert und unterstreicht die Signifikanz, der in dieser Analyse gewonnenen Ergebnisse.

Die restlichen untersuchten Faktoren (Alter der Patientinnen, Menopausenstatus, histologischer Tumortyp und Her2/neu-Rezeptorstatus) hatten in diesen Analysen keinen Einfluss auf den Entstehungszeitraum.

Im gesamten Studienkollektiv lag die mediane Beobachtungszeit bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen bei 30,5 Monaten.

Zusammenfassend fand sich bei den Faktoren, die auf einen limitierten Primärtumor hinweisen, eine spätere Entwicklung der ZNS-Metastasen. Die Patientinnen ohne ausgeprägte Tumorausbreitung bei Erstdiagnose hatten eine signifikant spätere Diagnose der ZNS-Metastasen. Die logische Erklärung dieses Sachverhaltes ist, dass es sich bei der ZNS-Metastasierung um eine systemische Manifestation der Tumorerkrankung handelt und je früher die Erkrankung sich systemisch manifestiert, umso früher können die Tumorzellen auch das ZNS befallen.

In der Analyse des Primärtumorstadiums fand sich ein signifikanter Vorteil für Patientinnen mit einem Tumor im Stadium pT1. Die insgesamt 25 Patientinnen wiesen einen medianen Entstehungszeitraum der ZNS-Metastasen von 67 Monaten auf. Dieser Wert beträgt mehr als das 2fache der medianen Entstehungszeit des gesamten Studienkollektivs. Insbesondere war aber auch ein signifikanter Vorteil ($p < 0,001$) gegenüber der 32 Patientinnen mit einem Primärtumor im Stadium pT4 zu sehen. Hier lag der mediane Entstehungszeitraum mit 18 Monaten auch deutlich unter dem des gesamten Studienkollektivs. Der mediane Entstehungszeitraum der ZNS-Metastasen der 90 Patientinnen mit pT2- oder pT3-Tumor lag um die 30 Monate. Hier ist zu schlussfolgern, dass das Vorliegen eines Primärtumorstadiums pT1 zu den prognostisch günstigen Faktoren für den Entstehungszeitraum zählt und ein Primärtumorstadium pT4 als prognostisch schlechter Faktor anzusehen ist und ZNS-Metastasen zeitlich früher auftreten.

Nach der offiziellen Klassifikation des Mammakarzinoms definiert sich ein pT4-Stadium durch einen Tumor beliebiger Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut.²⁷ In diesem Stadium liegt sehr oft auch schon eine Fernmetastasierung vor. Aus diesem Grund ist es nicht verwunderlich, dass auch das Vorliegen von Fernmetastasen (ohne ZNS-Metastasen) eine signifikant kürzere Entstehungszeitraum für ZNS-Metastasen bedeutet. Bei den 31 Patientinnen mit Fernmetastasen (ohne Metastasierung des ZNS) lag der Entstehungszeitraum der ZNS-Metastasen bei 16 Monaten

und lag signifikant ($p < 0,001$) unter dem Wert der 113 Patientinnen ohne Fernmetastasen. Hier lag der mediane Entstehungszeitraum bei 43 Monaten. Somit stellt das Vorliegen von Fernmetastasen einen prognostisch schlechten Faktor bezüglich des Entstehungszeitraumes der ZNS-Metastasen dar.

Ein weiterer Faktor zur Bestimmung der Ausdehnung der Karzinomerkrankung ist der Befall des lymphatischen Systems. Ist in den regionalen Lymphknoten keine Tumorzelle nachweisbar liegt ein pN0-Stadium vor und die Tumorerkrankung ist normalerweise auf den Primärtumor beschränkt.²⁷ Analog zur Diskussion der günstigen Prognose eines pT1-Tumors ist diese auch für das pN0-Stadium zu führen. In der Analyse zeigte sich das die 37 Patientinnen mit pN0-Stadium im median eine Entstehungszeit der ZNS-Metastasen von 53 Monaten aufwiesen. Dies ist länger als die Entstehungszeit der 32 Patientinnen mit pN3-Stadium. Hier lag die Entstehungszeit der ZNS-Metastasen im Median bei 20 Monaten.

Das lymphatische System kann auch durch eine Lymphangiosis carcinomatosa betroffen sein. Auch das Vorhandensein dieser bedeutet eine Tumorausdehnung über die Grenzen des Primärtumors hinaus und war in den Analysen als prognostisch ungünstiger Faktor zu identifizieren. Die 119 Patientinnen ohne eine Lymphangiosis carcinomatosa hatten einen medianen Entstehungszeitraum von 38 Monaten. Bei den Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa lag die Zeitspanne im median bei 18 Monaten ($p < 0,001$).

Ein weiterer Prognosefaktor um die Mammakarzinomerkrankung und ihren Verlauf einzuschätzen ist das Tumorgrading. Das relative 10-Jahres-Überleben von Patientinnen mit G1-Tumor wird in der Literatur mit 96,1% und das für Patientinnen mit G3-Tumor 58,7% angegeben.²⁷

Dem entsprechend fand sich das Grading G3, das heißt ein Tumor mit schlechter Differenzierung der Zellen in der histologischen Untersuchung²⁷, als schlechter Prognosefaktor für das zeitliche Entstehen der ZNS-Metastasen ($p < 0,001$). Die mediane Entstehungszeit der ZNS-Metastasen der 95 Patientinnen mit G3-Tumor lag bei 28 Monaten. Insbesondere hob sich die Gruppe der 52 Patientinnen mit G2 Tumor signifikant ($p < 0,001$) von dieser Zeitspanne mit 47 Monaten ab. Auch die 4 Patientinnen mit G1-Tumor hatten eine längere Entstehungszeit der ZNS-Metastasen mit 35 Monaten aufzuweisen.

Als letzter günstiger Prognosefaktor zur späten Entstehung der ZNS-Metastasen war der positive Hormonrezeptorstatus des Primärtumors zu identifizieren. Das gilt sowohl für den Östrogen- als auch den Progesteronrezeptor. In beiden Analysen traten bei den Hormon-negativen Patientinnen die ZNS-Metastasen signifikant ($p < 0,001$) früher auf. Dieses Ergebnis kann durch zwei Effekte erklärt werden. Die Patientinnen erhalten zum einen oft eine endokrine Therapie, die anderes als eine Chemotherapie ihre Wirkung potentiell trotz Blut-Hirn-Schranke entfalten können.²⁷ Beide Therapieoptionen dienen dazu, die systemische Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern beziehungsweise zu verzögern. Aromataseinhibitoren wirken aber beispielsweise über eine Absenkung des Estradiol-Spiegels im Serum, unabhängig von ihrer Konzentration im ZNS.

Andererseits ist aber auch das biologische Potential der Tumorzellen in Abhängigkeit von Rezeptorstatus unterschiedlich einzustufen. Auch für alle anderen Metastasenformen ist bekannt, dass bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen die Ereignisse später auftreten, selbst wenn keine systemische Therapie erfolgte.

Prognosefaktor	günstige Prognose	schlechte Prognose
Tumorstadium pT	pT1	pT4
Nodalstatus pN	pN0	pN3
Lymphangiosis carcinomatosa	kein Vorkommen	Vorkommen
Fernmetastase	kein Vorkommen	Vorkommen
Tumorgrading	G1/2	G3
Östrogenrezeptorstatus	positiv	negativ
Progesteronrezeptorstatus	positiv	negativ

Tabelle 35: Übersicht über die Prognosefaktoren der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen

5.3 Der Einfluss klinisch-pathologischer Charakteristika des Primärtumors auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen

In dieser Studie zeigte sich, dass im Bereich der klinisch-pathologischen Charakteristika des Primärtumors in Bezug auf das Überleben bei ZNS-Metastasen ein positiver Her2/neu-Status als prognostisch günstig einzustufen ist. Es konnten insgesamt 70 (44,9%) Patientinnen im Studienkollektiv hinsichtlich des Her2/neu-Status des Primärtumors ausgewertet werden. Bei 86 (55,1%) Patientinnen lag der Rezeptorstatus nicht vor. Diese hohe Prozentrage an nicht auswertbaren Fällen ist insbesondere dadurch zu erklären, dass bei den Patientinnen, mit einer Ausnahme, der Primärtumor in den 80er und 90er Jahren diagnostiziert wurde. In diesem Zeitraum war die Antikörpertherapie mit Trastuzumab in Deutschland noch nicht zugelassen und daher wurde der Her2/neu-Rezeptorstatus nicht routinemäßig bestimmt.*

Von den 70 Patientinnen mit bekanntem Her2/neu-Status waren 38 (54,3%) Patientinnen Her2/neu-Rezeptor positiv. 32 (45,7%) Patientinnen wiesen einen negativen Rezeptorstatus auf.

Das mediane Überleben nach Diagnose der ZNS-Metastasen lag bei den Patientinnen mit positivem Her2/neu-Rezeptorstatus bei 340 Tagen, hingegen bei den Patientinnen mit negativem Her2/neu-Rezeptorstatus bei 82 Tagen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Überlebenszeit der Her2/neu-positiven Patientinnen liegt somit in dieser Studie deutlich über der erwarteten medianen Überlebenszeit, welche mit 180 Tagen beschrieben wird.¹³

Dieses Ergebnis bestätigt die von der Forschungsgruppe von Dr. K. Altundag aus dem MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas 2007 veröffentlichte Studie. In dieser Arbeit wurde ebenfalls der Einfluss von patientenbezogenen Faktoren, nicht jedoch die klinische Symptomatik der Patientinnen oder durchgeführte Therapieregime, auf das Überleben bei ZNS-Metastasen bei Mammakarzinom-Patientinnen untersucht. In der amerikanischen Studie zeigte sich ebenfalls, dass sich das Überleben von Her2/neu-positiven Patientinnen im Gegensatz zu Rezeptor-negativen deutlich unterscheidet. In Zahlen lag das mediane Überleben der Her2/neu-positiven Patientinnen bei 11 Monaten, das der Her2/neu-negativen Patientinnen bei 6 Monaten. Auch hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($P = 0,005$).¹

Diese Erkenntnis ist insofern erstaunlich, da ein positiver Her2/neu-Status einen ungünstigen Prognosefaktor für die Entstehung von ZNS-Metastasen darstellt. So entwickeln Her2/neu-Positive Patientinnen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ZNS-Metastasen. Auch in anderen Bereichen der Erkrankung geht ein positiver Her2/neu-Status in der Regel mit einer schlechten Prognose einher, da der Tumor als besonders aggressiv eingestuft wird. Die Patientinnen sind jünger und haben eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv oder früher eine Generalisierung der Erkrankung zu entwickeln. Die Überlebenszeit ab der Erstdiagnose des Primärtumors ist bei diesen Patientinnen gegenüber den Her2/neu-negativen Patientinnen deutlich reduziert.^{40, 41}

* Die Zulassung von Trastuzumab (Herceptin®) in Europa erfolgte erstmals im September 2000 zur Behandlung Her2/neu positiver Patientinnen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Die Zulassung zur adjuvanten Therapie von nicht metastasierten Patientinnen erfolgte erst im Sommer 2006 durch die europäische Zulassungsbehörde.¹⁵

Für die weiteren klinisch-pathologischen Charakteristika des Primärtumors ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse hinsichtlich des medianen Überlebens. Zu diesen Faktoren gehörten das Alter und der Menopausenstatus der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors, der histologische Tumortyp, das Tumorstadium, der Nodalstatus, der Differenzierungsgrad und der Hormonrezeptorstatus des Primärtumors, sowie das Vorhandensein einer Lymphangiosis carcinomatosa und das Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors.

In dieser Studie lag das mittlere und mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors im Studienkollektiv bei 51 Jahren. Die jüngste Patientin war 23 Jahre, die älteste Patientin 84 Jahre. Um die Patientinnen im Log-Rank-Verfahren hinsichtlich ihres Alters auswerten zu können wurden zwei Gruppen gebildet. In der Gruppe der unter 50-jährigen Patientinnen wurden insgesamt 71 Patientinnen zusammengefasst. In der Gruppe der 50-jährigen oder älteren Patientinnen befanden sich 85 Patientinnen. Die mediane Überlebenszeit der jüngeren Patientinnen lag bei 176 Tagen, das der älteren bei 122 Tagen. Hieraus errechnete sich im Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,352. Somit ist in dieser Studie das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors als nicht relevanter prognostischer Faktor anzusehen.

Bei der Analyse des Menopausenstatus waren 76 Patientinnen prämenopausal und 80 Patientinnen postmenopausal. Die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen hatte eine mediane Überlebenszeit von 169 Tagen, die der postmenopausalen Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von 130 Tagen. Nach der Ergebnisauswertung mittels Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,814. Daraus folgt, dass der Menopausenstatus in dieser Studie statistisch keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen bei ZNS-Metastasen ausübt.

Die Auswertung des histologischen Typs des Primärtumors ergab, dass die Mehrzahl der Patientinnen (141 Patientinnen) einen Tumor vom invasiv duktalem Typ aufwies. Die Analyse zum histologischen Typ des Primärtumors ergab keinen signifikanten Unterschied.

Die Auswertung des Tumorstadiums ergab, dass die meisten Patientinnen (68 Patientinnen) ein Tumorstadium pT2 aufwiesen und eine mediane Überlebenszeit von 130 Tagen hatten. 25 Patientinnen hatten einen Tumor des Stadium pT1 mit einer medianen Überlebenszeit von 171 Tagen, 22 Patientinnen einen Tumor vom Stadium pT3 mit einer medianen Überlebenszeit von 329 Tagen und 32 Patientinnen hatten einen Tumor vom Stadium pT4 mit einer medianen Überlebenszeit von 167 Tagen. Die Auswertung der 4 Gruppen ergab einen p-Wert 0,032 und stellt (korrigiert nach Bonferroni) kein signifikantes Ergebnis dar.

Bezüglich des Nodalstatus hatten 37 Patientinnen einen Nodalstatus pN0 mit einem medianen Überleben von 168 Tagen, 28 Patientinnen einen Nodalstatus pN1 mit einem medianen Überleben von 160 Tagen, 37 Patientinnen mit einem Nodalstus pN2 und einem medianen Überleben von 109 Tagen und 32 Patientinnen mit einem Nodalstatus pN3 mit einer medianen Überlebenszeit von 137

Tagen. Die Berechnung des p-Wertes erbrachte ein Ergebnis von 0,631. Somit kann der Nodalstatus in dieser Studie nicht als Prognosefaktor angesehen werden.

Das Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa ist mit einem p-Wert von 0,916 ebenfalls statistisch nicht signifikant. Das mediane Überleben der 119 Patientinnen ohne Lymphangiosis carcinomatosa lag bei 159 Tagen und das der Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa bei 167 Tagen. Somit stellt auch die Lymphangiosis carcinomatosa in dieser Studie keinen Prognosefaktor für das Überleben dar.

Auch der Differenzierungsgrad des Primärtumors stellt in dieser Studie keinen prognostischen Faktor dar ($p=0,996$). 4 Patientinnen wiesen einen Tumor mit dem Differenzierungsgrad G1 und einem medianen Überleben von 122 Tagen auf. 52 Patientinnen hatten einen Tumor mit einem Differenzierungsgrad G2 und einem medianen Überleben von 187 Tagen und 95 Patientinnen einen Tumor mit dem Differenzierungsgrad G3 und einem medianen Überleben von 141 Tagen.

Hinsichtlich der Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors wiesen 113 Patientinnen keine Fernmetastasen auf. Ihre mediane Überlebenszeit lag bei 168 Tagen. 31 Patientinnen hatten zu diesem Zeitpunkt bereits Fernmetastasen jedoch ohne ZNS-Beteiligung. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag bei 116 Tagen. 12 Patientinnen wiesen ebenfalls Fernmetastasen mit ZNS-Beteiligung allein oder in Kombination mit anderen Fernmetastasen auf. Die mediane Überlebenszeit lag in dieser Gruppe bei 122 Tagen. Der Vergleich der 3 Gruppen ergab einen p-Wert von 0,915. Somit zeigt diese Studie, dass das Vorhandensein von Fernmetastasen, insbesondere von ZNS-Metastasen, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Mammakarzinoms keinen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit hat.

Die Studie zeigt weiterhin, dass der Hormonrezeptorstatus laut unseren Zahlen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen nimmt. Dies trifft sowohl für den Progesteronrezeptorstatus wie auch für den Östrogenrezeptorstatus zu.

81 Patientinnen hatten einen negativen Progesteronrezeptor mit einem medianen Überleben von 160 Tagen. 70 Patientinnen hatten einen positiven Progesteronrezeptorstatus und ein medianes Überleben von 167 Tagen. Der errechnete p-Wert lag bei 0,853 und war damit nicht signifikant. 82 Patientinnen hatten in dieser Studie einen negativen Östrogenrezeptorstatus mit einem medianen Überleben von 136 Tagen und 69 Patientinnen hatten einen positiven Östrogenrezeptorstatus mit einem medianen Überleben von 192 Tagen. Der p-Wert betrug hier 0,024 und ist somit noch nicht als signifikant anzusehen.

Hinsichtlich des Östrogenrezeptorstatus unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie zu der Studie des MD Anderson Cancer Centers. In der amerikanischen Studie zeigte ein positiver Östrogenrezeptorstatus einen signifikanten Vorteil ($p=0,003$). Die 6-Monats-Überlebensrate der Rezeptor-positiven Patientinnen lag bei 63,3% und die 6-Monats-Überlebensrate der Rezeptor-negativen Patientinnen bei 48,6%.¹

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse und der Betrachtung der Überlebenszeiten mit einem median längeren Überleben der Rezeptor-positiven Patientinnen von 56 Tagen (fast 2 Monaten) kann auch nach unseren Zahlen von einem günstigen Trend für das Überleben der Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen ausgegangen werden. Als eindeutig signifikanter Prognosefaktor kann der positive Östrogenrezeptorstatus in unsere Studie jedoch nicht angesehen werden.

Bei den weiteren klinisch-pathologischen Faktoren des Primärtumors stimmen diese und die Studie des MD Anderson Cancer Centers überein. Alter der Patientinnen bei Erstdiagnose des Primärtumors, Tumorstadium, Nodalstatus, Differenzierungsgrad und Progesteronrezeptorstatus des Primärtumors sind in der amerikanischen Studie ebenfalls eindeutig nicht signifikante Faktoren. Weiterhin weist die Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors in der Studie keine Signifikanz auf. Eine Differenzierung zwischen dem Vorliegen von ZNS- oder anderen Metastasen zu diesem Zeitpunkt wird im Gegensatz zu dieser Studie in der amerikanischen Studie nicht getroffen.

Daten zum Menopausenstatus, zur Tumorlokalisation, zum histologischen Typ und zum Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa wurden in der amerikanischen Studie nicht ausgewertet.¹

5.4 Einfluss der Behandlung des Primärtumors und der systemischen Behandlung vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen

In der Fachliteratur kann man Studien finden, die einen Einfluss der Therapie des Mammakarzinoms auf das Auftreten von ZNS-Metastasen sehen. So gibt es die Theorie, dass Chemotherapeutika wie Epirubicin oder Docetaxel die Bluthirnschranke angreifen und die Metastasierung in das Gehirn begünstigen.¹¹

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob die Behandlung der Patientinnen vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen einen Einfluss auf die Überlebenszeit nach dem Auftreten der ZNS-Metastasierung nimmt.

Dies wurde zum einen für die lokale Behandlung des Primärtumors untersucht. 52 der Patientinnen wurden brusterhaltend operiert und hatten eine mediane Überlebenszeit von 147 Tagen. Bei 94 Patientinnen wurde eine radikale Mastektomie durchgeführt. In dieser Gruppe betrug das mediane Überleben 167 Tage. Zudem wurde bei 10 Patientinnen keine Primärtumorextripation durchgeführt. Das mediane Überleben lag bei diesen Patientinnen bei 84 Tagen. Der p-Wert bei der Auswertung der 3 Gruppen ergab einen Wert von 0,787 und ist statistisch nicht signifikant.

Auch die Bestrahlung der betroffenen Brust nimmt keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen bei ZNS-Metastasierung. 73 Patientinnen erhielten eine Bestrahlung der Brust. Diese Gruppe hatte eine mediane Überlebenszeit von 172 Tagen. 83 Patientinnen erhielten keine Bestrahlung der Brust und hatten eine mediane Überlebenszeit von 136 Tagen. Der p-Wert lag bei 0,083 und stellt einen nicht signifikanten Wert dar.

Diese Zahlen zeigen, dass die Wahl des Operationsverfahrens und die Entscheidung zur Bestrahlung der Brust keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit mit ZNS-Metastasen haben und somit eine mögliche spätere ZNS-Metastasierung für die Wahl der Operationstechnik oder der Bestrahlung der Mamma nicht entscheidend ist.

Auch im Bereich der systemischen Therapie vor dem Auftreten der ZNS-Metastasierung gibt es in dieser Studie keinen Hinweis auf einen signifikanten Einfluss auf die spätere Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen. Die einzelnen Chemotherapieregime wurden bei dieser Analyse nicht im Einzelnen ausgewertet. 125 Patientinnen erhielten vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen mindestens einen Zyklus einer Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientinnen lag bei 160 Tagen. Bei den 31 Patientinnen, die vorher keine Chemotherapie erhalten hatten, lag das mediane Überleben bei 167 Tagen. Mit einem p-Wert von 0,524 kann diese Studie zeigen, dass eine Chemotherapie vor dem Auftreten ZNS-Metastasen keinen signifikanten Einfluss auf die spätere Überlebenszeit nimmt.

Ähnlich verhalten sich die Zahlen für eine den ZNS-Metastasen vorangegangene endokrine Therapie. Bei 85 Patientinnen wurde eine endokrine Therapie durchgeführt. Die Patientinnen hatten eine mediane Überlebenszeit von 141 Tagen. 71 Patientinnen erhielten zu diesem Zeitpunkt keine endokrine Therapie und hatten ein medianes Überleben von 168 Tagen. Der p-Wert von 0,274 zeigt, dass sich die Gruppen nicht signifikant unterscheiden und somit auch die endokrine Therapie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen nimmt.

Bei der Durchführung einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab vor dem Auftreten ZNS-Metastasen erscheint es zuerst, als ob diese Therapie einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen hat. Insgesamt erhielten 34 Patientinnen aus dem Studienkollektiv eine Antikörpertherapie vor dem Auftreten der ZNS-Metastasen. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag 331 Tagen. Im Gegensatz dazu lag das mediane Überleben der 122 Patientinnen ohne Antikörpertherapie bei nur 134 Tagen. Der Vergleich dieser beiden Gruppen ergab einen signifikanten p-Wert von 0,004.

Betrachtet man jedoch anschließend ausschließlich die 38 Her2/neu-positiven Patientinnen und vergleicht diese im Hinblick auf eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab vor Auftreten der ZNS-Metastasen, verändert sich das Bild. Insgesamt erhielten 30^{*} Her2/neu-positiv Patientinnen vor Auftreten der ZNS-Metastasen eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Ihr medianes Überleben lag bei 340 Tagen. 8 Patientinnen erhielten zu diesem Zeitpunkt keine Antikörpertherapie. Das mediane Überleben lag in dieser Gruppe bei 227 Tagen. In dieser Analyse ergab sich ein nicht signifikanter p-Wert von 0,743.

Aus dieser zweiten Analyse ist zu folgern, dass die Durchführung einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab von Her2/neu-positiven Patientinnen vor der ZNS-Metastasierung statistisch keinen eindeutigen Einfluss auf das Überleben nach ZNS-Metastasierung nimmt. In der ersten Analyse des gesamten Kollektivs ist daher anzunehmen, dass der signifikante Vorteil der Patientinnen mit einer Antikörpertherapie vor der ZNS-Metastasierung nicht auf die Therapie, sondern auf die Biologie des Tumors und die Wirkung der Therapie nach Diagnosestellung der ZNS-Metastasen zurückzuführen ist. Somit wird die im vorherigen Abschnitt getroffene Aussage, dass ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus ein viel versprechender positiver Prognosefaktor für die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen zu sein scheint, hier erneut bestätigt.

* Die Zahlen der Patientinnen mit durchgeführter Antikörpertherapie variieren in diesem Fall von der vorausgegangenen Auswertung mit 34 Patientinnen, die mit einer Antikörpertherapie behandelt wurden. Im Studienkollektiv erhielten 4 Patientinnen nachweislich eine Antikörpertherapie vor Auftreten der ZNS-Metastasen, die einen unbekannt Her2/neu-Status aufweisen. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass diese Patientinnen einen positiven Rezeptorstatus hatten und eine Dokumentation in den vorliegenden Akten nicht enthalten war. Da jedoch nur dokumentierte Daten zur Analyse herangezogen wurden sind diese 4 Patientinnen als Her2/neu-Status unbekannt eingestuft worden.

5.5 Einfluss des Krankheitsverlaufes und der Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen

Immer wieder wird in der Fachliteratur die Vermutung geäußert, dass der extrazerebrale Krankheitsverlauf einen Einfluss auf die Überlebenszeit bei einer ZNS-Metastasierung nehmen könnte. So wird das Ausmaß der extrazerebralen Metastasierung als Prognosefaktor bei ZNS-Metastasen und deren Therapie in einigen Arbeiten aufgeführt.³⁵

Um den Einfluss der extrazerebralen Krankheitsausbreitung auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs zu ermitteln, wurden Daten zum Auftreten von Lokalrezidiven, kontralateralen Zweitkarzinomen, dem extrazerebralen Metastasierungsmuster und das Auftreten anderer Zweitkarzinome ausgewertet. Dabei zeigte sich in dieser Studie, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs ($p=0,477$) oder eines kontralateralen Zweitkarzinoms ($p=0,922$) sowie dem Auftreten von extrazerebralen Metastasen ($p=0,580$) keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen nehmen. Die genauere Untersuchung der Metastasierungsmuster in dieser Studie ergab des Weiteren, dass auch die Anzahl der von Metastasen befallenen extrazerebralen Organsysteme ($p=0,930$) keinen Einfluss auf die Überlebenszeit nimmt. Der Hauptanteil der Patientinnen (59 Patientinnen) hatte in dieser Analyse 3 extrazerebral betroffene Organsysteme. Bei 38 Patientinnen waren 2 extrakranielle Organsysteme von Metastasen befallen. Bei 24 Patientinnen war nur ein weiteres Organsystem betroffen. 28 Patientinnen hatten mindestens 4 betroffene Organsysteme und bei 7 Patientinnen waren die Herde im ZNS die einzigen aufgetretenen Metastasen. Auch hinsichtlich des Befalls durch Metastasen spezieller Organsysteme zeigte sich erneut kein Einfluss auf die Überlebenszeit. Am häufigsten (120 Patientinnen) war das Skelettsystem von Metastasen befallen ($p=0,857$). Auch für pulmonale ($p=0,479$), hepatische ($p=0,762$), lymphogene ($0,324$), kutane ($p=0,131$) und anderweitig Metastasen ($p=0,598$) zeigten sich ähnliche nicht signifikante Ergebnisse.

Die Dauer des ersten krankheitsfreien Intervalls nimmt in dieser Studie auf die Überlebenszeit ebenfalls keinen Einfluss. So macht es statistisch keinen Unterschied, ob die Patientin primär metastasiert ist, ein krankheitsfreies Intervall von weniger als 24 Monaten oder von mindestens 24 Monaten hat ($p=0,994$).

Das Auftreten eines anderen Zweitkarzinoms vor oder während der Mammakarzinom-Erkrankung ist auch nicht ausschlaggebend für die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen ($p=0,757$).

Dieses Ergebnis wird von der Studie des MD Anderson Cancer Centers bestätigt. Das erste krankheitsfreie Intervall war in dieser Studie ebenfalls kein signifikanter Parameter ($p=0,760$).¹

5.6 Einfluss der Erstmanifestation der ZNS-Metastasen auf die anschließende Überlebenszeit

Nicht alle Patientinnen werden durch die gleiche Symptomatik auffällig. Die Symptome, die bei einer ZNS-Metastasierung auftreten, sind vielfältig. Häufig kommt es zu Kopfschmerzen, ausgelöst durch die Volumenzunahme des Gehirns durch das Metastasenvolumen oder durch das Umgebungsoedem. Es kann zu Übelkeit und Erbrechen kommen. In anderen Fällen können motorische Ausfälle oder Wesensveränderungen auf eine ZNS-Metastasierung hinweisen.

Auch das Ausbreitungsmuster ist sehr vielfältig. Es kann sich um eine solide Metastase, multiple solide Herde im Cerebrum oder einen Befall der Meningen handeln. Die Größe der soliden Metastasen ist sehr variabel und auch die Lokalisation, supra- oder infratentoriell, stellt eine weitere Variable der Erstmanifestation dar.

Bei der großen Variabilität der Erkrankung kommt die Frage auf, ob diese Faktoren auch einen prognostischen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und somit auf die Überlebenszeit nehmen. In der Fachliteratur zu ZNS-Metastasen wird immer wieder die Vermutung geäußert, dass der Zeitpunkt des Auftretens der ZNS-Metastasen in Bezug auf das Auftreten des Primärtumors einen Einfluss auf die Überlebenszeit nimmt. Umso früher die ZNS-Metastasen im Krankheitsverlauf auftreten, desto aggressiver werden sie eingeschätzt. Kritischerweise ist hierbei anzumerken, dass es sich bei diesen Studien meist um Analysen von ZNS-Metastasen mit verschiedenen Primärtumoren handelt.⁵⁶

In dieser Studie nimmt das Intervall zwischen dem Auftreten des Primärtumors und dem Auftreten der ZNS-Metastasen keinen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenszeit. Das mediane Intervall bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen lag bei 31 Monaten. Dabei war das Intervall bei 66 Patientinnen kürzer als 2 Jahre und bei 90 Patientinnen länger als 2 Jahre ($p=0,983$). Somit scheint das Zeitintervall zwischen Auftreten des Primärtumor und der ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom keine Relevanz für die Überlebenszeit zu haben. Ein kurzes Zeitintervall stellt somit keinen ungünstigen Prognosefaktor für die Überlebenszeit dar.

Auch ist laut den Ergebnissen dieser Studie das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose der ZNS-Metastasen nicht ausschlaggebend für die Überlebenszeit. Das mediane Alter zu diesem Zeitpunkt lag im Studienkollektiv bei 55 Jahren, mit der jüngsten Patientin von 24 Jahren und der ältesten von 85 Jahren. Mit einem p-Wert von 0,685 zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf die weitere Überlebenszeit.

Bezüglich des Zeitpunktes der Metastasierung in das ZNS hat die Studie aus dem MD Anderson Cancer Center einen signifikanten Vorteil ($p<0,001$) in der Überlebenszeit gefunden, wenn diese als primäre Metastasenmanifestation auftraten.¹ In unserer Studie lässt sich zumindest ein Trend diesbezüglich, nicht aber ein signifikanter Unterschied, zeigen. 40 Patientinnen hatten eine primäre Metastasierung im ZNS mit einem medianen Überleben von 227 Tagen. 116 Patientinnen hatten

hingegen eine sekundäre Metastasierung im ZNS mit einer medianen Überlebenszeit 136 Tagen. Der p-Wert der Analyse lag bei 0,017 und ist somit (aufgrund der Bonferroni-Korrektur) als nicht signifikant anzusehen.

Auch ergab sich kein signifikantes Ergebnis in der Analyse der 40 Patientinnen mit ZNS-Metastasen bezüglich des alleinigen Auftretens der ZNS-Metastasen oder des Auftretens in Kombination mit Metastasen in weiteren Organsystemen. Bei 18 Patientinnen lag eine alleinige ZNS-Metastasierung vor, bei 22 Patientinnen war noch mindestens ein weiteres Organsystem von Metastasen befallen. Der p-Wert dieser Analyse lag bei 0,848.

Im Rahmen der Analyse der Erstsymptome, ausgelöst durch die ZNS-Metastasen, konnte die Studie zeigen, dass eine gute körperliche Verfassung der Patientinnen einen signifikanten und zentralen Einfluss auf das Überleben zu nehmen scheint. 12 Patientinnen im Studienkollektiv wurden durch eine rapide Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes auffällig. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag bei 31 Tagen. Das Überleben der 142 Patientinnen, bei denen der Allgemeinzustand relativ stabil war, lag hingegen bei 168 Tagen. Der p-Wert der Analyse lag bei $<0,001$ und ist somit signifikant. Auch das Auftreten von schweren neurologischen Ausfällen im Sinne von Miktions- und/oder Defäkationsstörungen einhergehend mit einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustands bei 6 Patientinnen zeigte einen relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit. Diese lag bei den 6 betroffenen Patientinnen bei 19 Tagen, das der restlichen 148 Patientinnen bei 167 Tagen. Auch hier lag der errechnete p-Wert der Analyse bei $<0,001$ und ist als signifikant anzusehen. Diese beiden Ergebnisse spiegeln sich in der Fachliteratur sowohl für die allgemeine Prognose aber auch den Erfolg der verschiedenen Therapiemöglichkeiten wieder.

Dabei wird der Allgemeinzustand in der Regel mit der Karnofsky Skala angegeben.^{3, 51, 56}

Karnofsky-Index (KPS)

100	Normale Aktivität, keine Krankheitszeichen, keine Beschwerden
90	Normale Aktivität, geringe Beschwerden
80	Normale Aktivität nur mit Anstrengung, mäßige Krankheitssymptome
70	Versorgt sich selbst, normale Aktivität nicht möglich
60	Versorgt sich weitgehend selbst, braucht gelegentlich fremde Hilfe
50	Braucht häufig pflegerische und medizinische Hilfe
40	Überwiegend bettlägrig, spezielle Hilfe erforderlich
30	Hilfe indiziert, noch keine Lebensgefahr
20	Sehr krank, aktive unterstützte Therapie notwendig
10	Moribund

6

In dieser Studie war die Auswertung des KPS nicht möglich, da in den Akten keine Dokumentation dieses Index vorlag und eine retrospektive Einschätzung des damaligen Allgemeinzustandes nur sehr ungenau ist. Das trifft insbesondere für die Patientinnen zu, bei denen von einem hohen KPS-Wert

auszugehen ist, da bei guter Verfassung wenige Akteneinträge diesbezüglich zu finden sind. Bei den Patientinnen dieser Studie, die mit dem Leitsymptom einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustands ausgewertet wurden lag mit Sicherheit ein KPS-Wert von 50 oder weniger vor. Der Bedeutung des Allgemeinzustandes wird auch in den gängigen Scores zur Therapieentscheidung im radiochirurgischen Bereich Rechnung getragen. In diesen Scores steht ein hohes Scoreergebnis für eine bessere Prognose für den Therapieerfolg und somit die Überlebenszeit:

Index for Radiosurgery (SIR)

KPS	<= 50	0 Punkte	
KPS	60-70	1 Punkt	
KPS	80-100	2 Punkte	57

Graded Prognostic Assessment (GPA)

KPS	< 70	0 Punkte	
KPS	70-80	0,5 Punkte	
KPS	> 80	1 Punkt	57

An dieser Stelle ist der hohe prognostische Wert des Allgemeinzustandes zu sehen. Nur unter stabilen Verhältnissen kann der Patient überhaupt erst einer, nicht nur symptomatischen, Therapie zugeführt werden. Daher sollte bei der Behandlung der ZNS-Metastasen das Erreichen eines guten Allgemeinzustandes Priorität haben und das extrazerebrale Erkrankungsausmaß sollte optimal kontrolliert sein.

Die Analyse der weiteren Symptome der ZNS-Metastasen zeigte keinen weiteren Einfluss auf die Überlebenszeit. Am häufigsten (54 Patientinnen) war das Auftreten von Kopfschmerzen ein Hinweis auf ZNS-Metastasen ($p=0,191$). An zweiter Stelle (41 Patientinnen) kam es zu Schwindelsymptomatik ($p=0,763$). Am dritthäufigsten (36 Patientinnen) wurden die ZNS-Metastasen durch Übelkeit und/oder Erbrechen auffällig ($p=0,735$). Zu weiteren häufigen Symptomen mit einem Auftreten bei über 10% der Patientinnen waren Sehstörungen ($p=0,086$), Sensibilitätsstörungen ($p=0,765$), Paresen ($p=0,198$) und Auftreten von epileptischen Anfällen ($p=0,654$). Seltener Symptome im einstelligen Prozentbereich waren Wesensveränderungen ($p=0,063$), Sprachstörungen ($p=0,703$), kognitive Einbußen ($p=0,546$) und Hörstörungen ($0,777$).

Im Falle von 17 Patientinnen waren die ZNS-Metastasen lediglich ein Zufallsbefund in der Bildgebung, die im Rahmen eines Screenings oder einer Kontrolle von ossären Metastasen durchgeführt wurde. Auch bei diesen Patientinnen war kein signifikanter Vorteil in der Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen zu verzeichnen ($p=0,827$). Dieses Ergebnis bestätigt die derzeitigen Richtlinien zur Tumornachsorge, in denen die Suche nach ZNS-Metastasen nicht routinemäßig vorgesehen ist. Auch lässt sich anhand dieser Ergebnisse bezweifeln, dass die Einführung eines Screenings auf ZNS-Metastasen für Patientinnen mit erhöhter Auftrittswahrscheinlichkeit für selbige (junges Alter, Hormonrezeptornegative oder Her2/neu-positive Patientinnen) wirklich von Nutzen ist.³⁰

Mit den sich immer weiterentwickelnden Behandlungsmöglichkeiten, neben der Ganzhirnbestrahlung, wie das Gamma- oder Cyber-Knife, und den großen Fortschritten und Möglichkeiten in der Neurochirurgie ist das morphologische Auftreten von ZNS-Metastasen zu einem der am besten untersuchten Gebiete zur Prognoseeinteilung geworden. In der Neurochirurgie und Neuroradiologie hat sich vor allem die Anzahl und Größe der ZNS-Metastasen als Prognosefaktor etabliert. Studien im Bereich der Radiochirurgie ergaben, dass Eingriffe bei niedriger Anzahl von Metastasen (1-3 Metastasen) einen signifikant besseren Therapieerfolg haben als Eingriffe bei mehr als 4 Metastasen. Dies zeigt sich durch eine verlängerte Überlebenszeit der Patientinnen mit geringer Metastasenanzahl in diesen Studien.^{10, 16}

Diese Ergebnisse der radiotherapeutischen Studien zur ZNS-Metastasierung wurden in den gängigen radiochirurgischen Assesmentscores SIR und GPA bereits berücksichtigt. In diesen steigt die günstige Prognose der Patientinnen mit einer geringen Anzahl an Herden im Bereich des ZNS.

Index of Radiosurgery (SIR)

mind. 3 Metastasen	0 Punkte	
2 Metastasen	1 Punkt	
1 Metastase	2 Punkte	57

Graded Prognostic Assesment (GPA)

> 3 Metastasen	0 Punkte	
2-3 Metastasen	0,5 Punkte	
1 Metastase	1 Punkt	57

Diese Daten aus der Radiochirurgie können durch diese Studie für ein rein gynäkologisches Patientengut mit Mammakarzinom nicht eindeutig bestätigt werden.

Im Bereich der Tumormorphologie zeigte sich für das Studienkollektiv kein eindeutig signifikantes Ergebnis. Jedoch sind einige nicht signifikante Tendenzen in diesem Bereich zu verzeichnen.

Zum ersten erscheint das Auftreten einer Meningeosis carcinomatosa tendenziell eine ungünstigere Prognose zu haben, als das bloße Auftreten von soliden Metastasen. Insgesamt hatten 36 Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt eine Meningeosis carcinomatosa mit einer medianen Überlebenszeit von 84 Tagen. Die Patientengruppe mit ausschließlich soliden Metastasen hatte dagegen eine mediane Überlebenszeit von 176 Tagen. In der Analyse ergab sich ein p-Wert von 0,030, welcher noch nicht als signifikantes Ergebnis gerechnet wird.

Zudem erscheint das Vorhandensein einer Meningeosis carcinomatosa zusätzlich zu soliden Metastasen keine signifikant schlechtere Prognose zu haben ($p=0,484$). Von den 36 Meningeosis carcinomatosa betroffenen Patientinnen hatten die Patientinnen mit einer alleinigen Meningeosis carcinomatosa mit einer medianen Überlebenszeit von 122 Tagen eine längere Überlebenszeit als die Patientinnen mit einer Kombination aus soliden Metastasen und einer Meningeosis carcinomatosa. Die Überlebenszeit dieser 13 Patientinnen lag bei 75 Tagen.

Des Weiteren bestätigt sich zumindest tendenziell in dieser Studie, dass die Anzahl der soliden Metastasen als Prognosefaktor herangezogen werden könnte. In der Gruppe der 56 Patientinnen mit 3 soliden Metastasen oder weniger lag die mediane Überlebenszeit bei 227 Tagen. In der Gruppe von 77 Patientinnen mit mehr als 3 soliden Metastasen lag das mediane Überleben bei 147 Tagen. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,041 jedoch noch nicht signifikant (aufgrund der Bonferroni-Korrektur). Eine mögliche Erklärung für diesen Trend ohne eine klare Signifikanz in diesem Studienkollektiv könnte sein, dass alleinig von einer geringen Anzahl der Metastasen noch kein günstiger Einfluss ausgeht. Erst im Zusammenspiel mit weiteren günstigen Faktoren, zu aller erst einem guten Allgemeinzustand, kann ein Vorteil für die Patientinnen entstehen, wenn sie einer spezifischen Therapie, beispielsweise eine stereotaktische Bestrahlung, zugeführt werden. Da in den radiotherapeutischen Studien das Patientengut durch den Onkologen vorselektiert ist (nur für therapiefähige Patientinnen wird eine spezifische Behandlung in Erwägung gezogen), lässt sich daraus der signifikante Einfluss der Anzahl der Metastasen für die Patientinnen erklären. Es ist daraus zu folgern, dass eine geringe Metastasenanzahl eine günstige Prognose für alle therapiefähigen Patientinnen aufweist. Patientinnen mit schlechtem Allgemeinzustand haben selbst durch eine geringe Anzahl der ZNS-Metastasen keinen klaren Vorteil.

In Bezug auf die Lokalisation der soliden Metastasen im Gehirn ergibt sich eine weitere Tendenz. Es wurden die Patientengruppen mit alleinig supratentoriellen, mit alleinig infratentoriellen und mit Metastasen in beiden Bereichen gegeneinander ausgewertet. Das mediane Überleben lag bei den Patientinnen mit rein infratentoriellen Metastasen mit 418 Tagen am höchsten. Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit alleinigen supratentoriellen Metastasen lag bei 227 Tagen. Patientinnen mit Metastasen in beiden Bereichen hatten ein medianes Überleben von 137 Tagen ($p=0,090$).

Dieses Ergebnis scheint erstaunlich, da die infratentoriellen Metastasen im Allgemeinen als gefährlicher eingeschätzt werden, da sie eher als Metastasen in anderen Gehirnbereichen lebensbedrohlichen Komplikationen verursachen können. Zu diesen Komplikationen werden die Entstehung eines Hydrocephalus, die irreversible Kompression des Hirnstammes oder die Herniation von Strukturen der Fossa posterior gezählt.²

In der Fachliteratur gibt es derzeit keine Daten, die den gefundenen Trend erklären könnten. Wohl ist aber zu sagen, dass der Metastasenbefall beider Bereiche eine schlechtere Prognose schon allein dadurch bedingt, da es das Vorliegen mehrerer Herde (mindestens zwei Herde) erfordert.

Der Durchmesser der größten soliden Metastase lag bei 70 Patientinnen bei bis zu 30mm. Ihr medianes Überleben lag bei 159 Tagen. Das mediane Überleben der 31 Patientinnen mit einer Metastase größer als 30mm lag bei 192 Tagen ($p=0,068$). Das zeigt, dass die zweidimensionale Ausmessung der Metastasengröße in der Schichtbildgebung noch keine Aussage darüber gibt, welche Prognose für die Überlebenszeit der Patientinnen zu erwarten ist. In den Therapiestudien aus den Bereichen Neurochirurgie und Neuroradiologie wird hingegen auch das Volumen der Metastasen als Prognosefaktor gewertet. Im SIR findet sich deshalb auch das Volumen der größten Metastase als Bewertungsfaktor für einen Therapieerfolg einer neuroradiologischen Behandlung mit verlängerter

Überlebenszeit der Patientinnen. Dort wird die Größe der Metastasen genau in drei Dimensionen als Volumen (ml) angegeben.⁵⁷

Volumen der größten Metastase (SIR)

<13 ml 0 Punkte

5-13 ml 1 Punkt

< 5ml 2 Punkte ⁵⁷

Es handelt sich bei der morphologischen Bewertung der Metastasen viel mehr um ein Zusammenspiel vieler einzelner Faktoren, die ihren prognostischen Wert erst dadurch erhalten, dass eine Patientin für gewisse Therapieformen geeignet ist und diese auch durchgeführt werden können.

5.7 Einfluss der Therapie auf die Überlebenszeit bei ZNS-Metastasierung

Die Durchführung einer spezifischen Therapie bei dem Auftreten von ZNS-Metastasen ist in dieser Studie ein prognostisch wichtiger Faktor für die Überlebenszeit, vor allem bei soliden ZNS-Metastasen. Die Patientinnen, die einer spezifischen Therapie zugeführt wurden hatten eine signifikant längere Überlebenszeit.

Jedoch muss an dieser Stelle kritisch hinzugefügt werden, dass in einer retrospektiven Analyse die Patientinnen bereits einem Therapieregime zugeführt worden sind und es an dieser Stelle nicht möglich ist die Effizienz der einzelnen Therapieoptionen zu analysieren oder miteinander zu vergleichen. Viel mehr soll an dieser Stelle deskriptiv wiedergegeben werden, welche Therapien bei den Patientinnen im Studienkollektiv durchgeführt wurden und bei wie vielen Patientinnen eine spezifische Therapie nicht möglich oder gewünscht war.

Als Fazit wird im Folgenden zu ziehen sein, dass das Einleiten einer spezifischen Therapie einen positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf nimmt. Welche Therapie dies im speziellen ist, ist stets individuell zu treffen.

Um die einzelnen Therapieoptionen bezüglich der Indikation und Effizienz zu vergleichen ist diese retrospektive Studie nicht geeignet und es bedarf hierfür andere Analysen mit diesbezüglicher spezifischer Fragestellung.

Im gesamten Studienkollektiv wurde bei 134 Patientinnen eine lokale Behandlung der ZNS-Metastasen und/oder der Meningeosis carcinomatosa durchgeführt. Das mediane Überleben in dieser Gruppe lag bei 176 Tagen. Diese Überlebenszeit hob sich deutlich von der medianen Überlebenszeit von 56 Tagen der 22 Patientinnen ab, bei denen keine lokale Behandlung der ZNS-Metastasen durchgeführt wurde ($p < 0,001$). Bei den 22 Patientinnen, die nicht lokal behandelt wurden, war entweder eine zu schlechte körperliche Verfassung für die Entscheidung gegen eine Therapie ausschlaggebend oder die Therapie wurde von der Patientin abgelehnt. Diese Studienzahlen spiegeln die Angaben der Fachliteratur wieder, in denen Patientinnen ohne spezifische Behandlung eine mediane Überlebenszeit von 60 Tagen und behandelte Patientinnen eine mediane Überlebenszeit von 180 Tagen haben.¹³

Die im Studienkollektiv durchgeführten Therapien bestanden aus etablierten Verfahren, der Ganzhirnbestrahlung, Radiochirurgie, neurochirurgische Sanierung, intrathekale Applikation von Chemotherapeutika oder einer Kombination dieser Verfahren.

Es zeigte sich für das Kollektiv von 133 Patientinnen mit soliden ZNS-Metastasen, dass die Durchführung einer spezifischen Therapie von entscheidendem prognostischem Wert ist. In dieser Subgruppe wurden 115 Patientinnen behandelt. Die Überlebenszeit lag in dieser Gruppe bei 187 Tagen. Die 18 nicht lokal behandelten Patientinnen hatten dagegen eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit von 46 Tagen ($p < 0,001$).

Hingegen ist in der Subgruppe der 36 Patientinnen mit einer Meningeosis carcinomatosa durch eine spezifische Behandlung, bei der es sich um die intrathekale Applikation von Chemotherapeutika

handelt, kein signifikanter Unterschied zwischen den 24 behandelten und den 12 unbehandelten Patientinnen zu sehen ($p=0,988$). Erstaunlicherweise liegt das mediane Überleben der unbehandelten Patientinnen mit 114 Tagen sogar leicht über dem medianen Überleben der behandelten Patientinnen mit 78 Tagen. In einer 2007 in den Niederlanden veröffentlichten Richtlinie zur Behandlung der Meningeosis carcinomatosa wird diesem Ergebnis bereits insofern Rechnung getragen, dass die systemische chemotherapeutische Behandlung, eventuell in Kombination mit einer Bestrahlung des betroffenen Bereichs, der intrathekalen Applikation von Chemotherapeutika im Allgemeinen vorzuziehen ist. Die intrathekale Applikation von Chemotherapeutika wird in dieser Leitlinie nur dann empfohlen, wenn eine systemische Therapie nicht möglich ist und die Metastasen potentiell sensitiv auf Methotrexat, Cytarabin oder Thiotepa reagieren.⁸

Die Analyse der Therapieerfolge für die soliden Metastasen wurde in dieser Studie in einer vereinfachten Form durchgeführt. Um eine überschaubare Gruppenszahl mit ausreichender Gruppenstärke zur Analyse zu erhalten, wurden nur die Patientinnen ausgewertet, die sich nur einer der drei Haupt-Therapieoptionen unterzogen haben. Da zudem die Fallzahl der Patientinnen mit Kombinationstherapien eher gering war, waren sie für eine Analyse nicht geeignet.

Es zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Patientinnen gab, die eine Ganzhirnbestrahlung, einen radiochirurgischen Eingriff oder eine neurochirurgische Sanierung erhalten haben ($p=0,308$). Es zeigte sich aber tendenziell ein besseres Abschneiden der Patientinnen mit neurochirurgischen Sanierungen mit einem medianen Überleben von 418 Tagen und der Patientinnen mit radiochirurgischen Eingriffen mit einem medianen Überleben von 331 Tagen. Das mediane Überleben der Patientinnen bei denen eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde lag bei 176 Tagen.

Dieses Ergebnis wird von einer vergleichbaren südkoreanischen Studie bestätigt. Dort zeigte sich sogar ein signifikanter Unterschied zwischen einer Gruppe aus 29 Patientinnen, bei denen entweder ein radiochirurgischer oder neurochirurgischer Eingriff durchgeführt wurde (medianes Überleben 14,9 Monate) und einer Gruppe von 157 Patientinnen, bei denen eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde (medianes Überleben 5,4 Monate). Allerdings wurden in dieser Analyse auch 9 Patientinnen ausgewertet, die keine Therapie erhielten (medianes Überleben 2,1 Monate), was eine Verzerrung darstellen könnte.³⁷

Folglich erscheint, im Bereich der lokalen Therapie der soliden Metastasen vor allem die Zuführung der geeigneten Patientin zur geeigneten Therapie angeraten. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird ein neurochirurgischer Eingriff für Patientinnen mit einer solitären, operativ gut zugänglichen Metastase und gutem Allgemeinzustand mit geringen neurologischen Defiziten empfohlen. Der Einsatz der Radiochirurgie wird immer mehr als Alternative zur Neurochirurgie gesehen, da sie sowohl bei radiosensitiven als auch bei radioresistenten Tumoren wirkungsvoll ist. Die Empfehlung zur Radiochirurgie steht derzeit für singuläre oder vereinzelte Metastasen mit einem Volumen kleiner als 15ml oder als Rezidivbehandlung bei vorangegangener Ganzhirnbestrahlung.¹³

Gerade auf dem Gebiet der Radiochirurgie besteht derzeit ein großer Forschungsaufwand und stetige Weiterentwicklung. So gibt es bereits Studien, die auch für multiple (3-6) Metastasen eine Verbesserung der Überlebenszeit nachweisen können.²⁸

Momentan ist die Therapieempfehlung für multiple ZNS-Metastasen immer noch die Ganzhirnbestrahlung. Des Weiteren ist diese empfohlen, wenn es bei den Patientinnen zu einer progredienten extrazerebralen Tumormanifestation kommt.¹³

Die Auswertung der systemischen Therapie nach Auftreten der ZNS-Metastasen ist in dieser Studie sehr einfach gehalten. Es wurde sich dafür entschieden die Auswertung darauf zu beschränken, ob mindestens eine Chemotherapie, eine endokrinen Therapie oder eine Antikörpertherapie durchgeführt wurde. Dabei wurde nicht unterschieden um welchen Wirkstoff oder welchen Therapiegrund, ZNS-Metastasen oder Metastasen in anderen Organsystemen, es sich handelt, da diese Auswertung den Rahmen der Studie überstiegen hätte. Daher sind diese Daten auch nur bedingt als aussagekräftig zu betrachten.

Es gibt in dieser Studie jedoch Anhalte dafür, dass die Durchführung einer systemischen Therapie im Sinne einer Chemotherapie ($p < 0,001$) oder einer Antikörpertherapie ($p < 0,001$) einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen nimmt. Die Aussagekraft der Analyse der Chemotherapie auf das Überleben ist in dieser Studie jedoch kritisch zu werten, da jegliche Art von Chemotherapie zusammengefasst wurde. Daher ist dieses Ergebnis eher so zu interpretieren, dass die Patientinnen noch lange genug lebten, um vor allem im Rahmen der extrazerebralen Tumorerkrankung eine Chemotherapie zu erhalten. Die Ergebnisse für die Antikörpertherapie wurden in dieser Studie weiter untersucht. Es wurde nach der Auswertung des Gesamtkollektivs eine separate Auswertung der 38 Patientinnen mit bekanntem positiven Her2/neu-Status durchgeführt. Dabei lag das mediane Überleben der 25* Patientinnen, die nach der Diagnose der ZNS-Metastasen noch eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab erhalten haben, bei 519 Tagen und das der Her2/neu-positiven Patientinnen ohne Antikörpertherapie lag bei 221 Tagen. Der p-Wert dieser Analyse ergab zwar nur einen Wert von 0,009 und ist damit in dieser Studie noch nicht als signifikant zu erachten, beschreibt aber durchaus einen Trend. Zudem weist die Subgruppe der Her2/neu-positiven Patientinnen mit Antikörpertherapie bei ZNS-Metastasen einen der längsten medianen Überlebenszeiten in der gesamten Studie auf. Nur die Subgruppe der Patientinnen mit einer Vollremission der ZNS-Metastasen hat noch längere mediane Überlebenszeiten. Somit ist davon auszugehen, dass Her2/neu-positive Patientinnen im großen Maße von einer Antikörpertherapie bei ZNS-Metastasierung profitieren können.

* Die Zahlen der Patientinnen mit durchgeführter Antikörpertherapie variieren in diesem Fall von der vorausgegangenen

Auswertung mit 30 Patientinnen, die mit einer Antikörpertherapie behandelt wurden. Im Studienkollektiv erhielten 5 Patientinnen nachweislich eine Antikörpertherapie nach Auftreten der ZNS-Metastasen, die einen unbekanntem Her2/neu-Status aufweisen. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass diese Patientinnen einen positiven Rezeptorstatus hatten und eine Dokumentation in den vorliegenden Akten nicht enthalten war. Da jedoch nur sicher dokumentierte Daten zur Analyse herangezogen wurden sind diese 5 Patientinnen als Her2/neu-Rezeptorstatus unbekannt eingestuft worden.

Da die meisten Chemotherapeutika, darunter auch Trastuzumab, die Blut-Hirn-Schranke im Regelfall nicht passieren können, scheint diese Therapie keinen direkten Einfluss auf die ZNS-Metastasen zu haben. Es ist anzunehmen, dass diese Therapie systemischen Einfluss auf die extrazerebrale Tumorerkrankung nimmt und hierdurch die Überlebenszeit beeinflusst.³⁰

Ein weiterer plausibler Erklärungsansatz für einen positiven Effekt dieser nicht ZNS-gängigen Substanzen ist die Annahme, dass es durch die ZNS-Metastasierung oder die häufig durchgeführte Bestrahlung bereits zu Defekten der Blut-Hirn-Schranke gekommen ist, wodurch diese Substanzen auch intrazerebral wirken können.³

Im Bereich der endokrinen Therapie zeigte sich ein positiver Trend, der mit einem p-Wert von 0,049 jedoch noch nicht als signifikant erachtet wurde. Die 50 Patientinnen, die eine endokrine Therapie bei ZNS-Metastasen erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 209 Tagen. Bei den 106 Patientinnen ohne endokrine Therapie lag das mediane Überleben bei 141 Tagen.

5.8 Einfluss des weiteren Krankheitsverlaufs auf die Überlebenszeit

Die Durchführung einer Therapie führt aber nicht allein zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Erst durch einen Therapieerfolg kann eine solche erzielt werden. In dieser Studie war bei insgesamt 131 Patientinnen zu ermitteln, ob es im Krankheitsverlauf zu einer Tumorremission kam. Dabei zeigte sich, dass die 30 Patientinnen mit einer Vollremission einen signifikanten Vorteil in der Überlebenszeit hatten. Das mediane Überleben lag bei 537 Tagen. Die 42 Patientinnen mit einer Teilremission der ZNS-Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 270 Tagen. In der Gruppe der 59 Patientinnen ohne Remission der ZNS-Metastasen, darunter befinden sich auch die 22 Patientinnen ohne spezifischen Therapieansatz, lag das mediane Überleben mit 46 Tagen am schlechtesten. Der p-Wert dieser Auswertung lag bei $<0,001$ und ist somit signifikant.

Nicht nur die objektive Auswertung des Therapieerfolgs in der Schichtbildung kann Indikator für eine günstige Prognose sein. Es konnte in dieser Studie auch gezeigt werden, dass das Erlangen einer Symptomverbesserung ebenfalls eine günstige Prognose anzeigt. Insgesamt wurden 129 Patientinnen bezüglich ihres Symptomverlaufs ausgewertet. Bei 58 Patientinnen kam es zumindest zeitweilig zu einer Symptombefreiheit. Das mediane Überleben lag in dieser Gruppe bei 367 Tagen. Im Falle von 30 Patientinnen konnte zumindest eine Symptomverbesserung erreicht werden. Das mediane Überleben lag in dieser Gruppe mit 169 Tagen deutlich unter dem der Patientinnen mit Symptombefreiheit. Bei den 41 Patientinnen ohne Verbesserung der Symptome lag das mediane Überleben gerade mal bei 45 Tagen. Die Untergruppen haben mit einem p-Wert von $<0,001$ einen signifikanten Unterschied.

In dieser Studie wurde die Variable des Benefits entwickelt, um die Remission und den Erkrankungsverlauf bezüglich der Symptome miteinander zu kombinieren. Es zeigte sich, dass die 30 Patientinnen mit einem Benefit 1. Ordnung (Vollremission) die günstigste Prognose mit einem medianen Überleben von 537 Tagen im Studienkollektiv aufweisen. Die 60 Patientinnen mit einem Benefit 2.Ordnung (Teilremission oder Symptomverbesserung von mindestens 3 Monaten) hatten ein medianes Überleben von 237 Tagen. Die schlechteste Prognose zeigte sich für die 66 Patientinnen ohne Benefit (Remission oder Symptomverbesserung) mit einem medianen Überleben von 46 Tagen. Der Vergleich dieser Gruppen war mit einem p-Wert von $<0,001$ ebenfalls signifikant.

Bei 117 Patientinnen kam es im Verlauf zu einer dokumentierten Progression der ZNS-Metastasen. Die Analyse dieser Subgruppe zeigte, dass der Zeitabstand der erneuten Progression der ZNS-Metastasen zur Erstdiagnose ebenfalls einen prognostischen Faktor für die Überlebenszeit bildet. Bei 68 Patientinnen geschah die Tumorprogression in den ersten 90 Tagen. Das mediane Überleben lag bei 50 Tagen. Im Gegensatz dazu betrug bei 49 Patientinnen das Intervall bis zur Progression der ZNS-Metastasen mehr als 90 Tage. In dieser Gruppe erhöhte sich das mediane Überleben signifikant ($p<0,001$) auf 415 Tage.

Dieses Ergebnis ist kritisch zu sehen, da das mediane Überleben in der Gruppe des kurzen Zeitintervalls mit 50 Tagen unter den mindestens 90 Tagen ohne Progression der ZNS-Metastasen liegt. Das bedeutet, dass die Patientinnen in dieser Gruppe versterben, bevor sie überhaupt der anderen Gruppe zugeordnet werden könnten. Das Ergebnis kann aber dahingehend interpretiert werden, dass die Patientinnen, die erst eine Progression der ZNS-Metastasen nach mehr als 90 Tagen erfahren, mit einer besseren Prognose rechnen können als das gesamte Studienkollektiv mit einem medianen Überleben von 150 Tagen.

Insgesamt waren von den 156 Patientinnen im Studienkollektiv zum Zeitpunkt der Datenanalyse 143 Patientinnen bereits verstorben. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientinnen nach Diagnosestellung der ZNS-Metastasen lag bei 150 Tagen. Bei 86 Patientinnen konnte an Hand der Dokumentation die Todesursache sicher ermittelt werden. Hierbei wurden vier Gruppen unterschieden. Bei 18 Patientinnen war die Todesursache direkt auf die ZNS-Metastasen zurückzuführen. Es kam bei allen Patientinnen zu einer Hirndrucksymptomatik mit Mittellinienverlagerung und Einklemmungssymptomatik. Das mediane Überleben der Patientinnen in dieser Gruppe lag bei 78 Tagen. In der zweiten Gruppe wurden alle Patientinnen zusammengefasst, bei denen die Todesursache nachweislich und ausschließlich auf Metastasen eines anderen Organsystems zurückzuführen war. Diese Gruppe besteht aus 9 Patientinnen, bei denen es entweder auf Grund pulmonaler Metastasierung zur respiratorischen Insuffizienz kam oder auf Grund einer hepatischen Metastasierung ein hepatisches Koma auftrat. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientinnen lag bei 209 Tagen. Die dritte Gruppe wurde von 54 Patientinnen gebildet, bei denen es zu einem allgemeinen fortschreiten der Tumorerkrankung kam und der Allgemeinzustand sich schnell verschlechterte, was zum Versterben führte. Als Todesursache konnte jedoch kein einzelnes Organsystem identifiziert werden. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag bei 88 Tagen. Die vierte Gruppe besteht aus 5 Patientinnen, die nachweislich nicht an ihrer Tumorerkrankung verstorben waren. Eine Patientin verstarb im Rahmen einer akuten Cholezystitis beim Auftreten einer Sepsis. Eine Patientin verstarb ebenfalls im Rahmen einer Sepsis. In diesem Falle war eine Aspirationspneumonie ursächlich. Eine Patientin war in einen Unfall verwickelt und verstarb an einem traumatischen subduralen Hämatom. Zwei Patientinnen verstarben auf Grund einer Lungenembolie. Laut der vorgefundenen Dokumentation wurden diese embolischen Ereignisse als nicht tumorassoziiert gewertet, das heißt es wurde von keinem paraneoplastischen Geschehen ausgegangen. Das mediane Überleben dieser 5 Patientinnen lag bei 89 Tagen. In der Analyse, ob die Todesursache rückblickend einen Einfluss auf das Überleben bei ZNS-Metastasen nimmt wurden nur die ersten drei Gruppen ausgewertet, da das nicht-tumorassoziierte Versterben rein zufällig eintritt und keinen Bezug auf die Erkrankung hat. Im Vergleich der Überlebenszeiten nach Eintreten des Todes bei bekannter Todesursache ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der p-Wert lag bei 0,653. Auch wenn ein signifikanter Unterschied nicht besteht, ist auffällig, dass die 9 Patientinnen, die auf Grund anderer Organmetastasen verstorben sind mehr als das doppelte mediane Überleben vorweisen. Das Überleben der Patientinnen mit ZNS-assoziiierter Todesursache und allgemeinem Fortschreiten der gesamten Tumorerkrankung sind jedoch miteinander vergleichbar. Daher ist anzunehmen, wenn auch statistisch nicht signifikant, dass das Auftreten von ZNS-

Metastasen in Verbindung mit einem ab diesem Zeitpunkt schnellem Fortschreiten der Tumorerkrankung auf eine kurzes Überleben und eine schlechte Prognose tendenziell hinweist. Dieses Ergebnis greift auch wieder die Analyse der Primärsymptomatik auf. In dieser zeigten 12 Patientinnen als Erstsymptom eine ausgeprägte Verschlechterung des Allgemeinzustandes und überlebten 31 Tage im medianen Schnitt. An dieser Stelle war das Überleben im Vergleich zu den Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand als signifikant zu sehen ($p < 0,001$).

Zusammenfassend sind so in den Analysen zur Überlebenszeit von Patientinnen mit ZNS-Metastasen mit Mamakarzinom als Grunderkrankung folgende Prognosefaktoren identifiziert worden:

Prognosefaktor	günstige Prognose	schlechte Prognose
Her2/neu-Rezeptorstatus	positiv	negativ
Allgemeinzustand	gut	schlecht
Karnofsky-Score	hoch	niedrig
Durchführung einer spezifischen Therapie	ja	nein
Vollremission	ja	nein
Symptomfreiheit im Verlauf	ja	nein
Progression der ZNS-Metastasen nach frühestens 90 Tagen	ja	nein

Tabelle 36: Übersicht über die Prognosefaktoren bezüglich der Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen

5.9 Veränderungen in den letzten 20 Jahren

In der Studie werden abschließend deskriptiv die Veränderungen im Bereich der eingesetzten Therapie der ZNS-Metastasen in den letzten 20 Jahren beschrieben. Die Patientinnen wurden dazu in die Jahresgruppen 1988 bis 1992, 1993 bis 1997, 1998 bis 2002 und 2003 bis 2007. Dabei erfolgte die Zuordnung über das Datum der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen. Bei der Interpretation sollten jedoch die Zahlen für die Jahre 1988 bis 1992 unter Vorbehalt interpretiert werden, da mit 11 Patientinnen diese Gruppe deutlich schwächer war als die anderen.

Vor allem ist ein Anstieg im Bereich der Radiochirurgie zu sehen. Bis 1992 kam sie gar nicht zur Anwendung. In den Jahren 1993 bis 1997 wurden bereits 9,5% der Patientinnen dieser Therapie zugeführt und in den letzten 10 Jahren von 1998 bis 2007 hat sich die Patientenzahl bei circa 15% eingependelt.

Im Bereich der neurochirurgischen Eingriffe ist ebenfalls eine Zunahme zu verzeichnen. In den Jahren 1993 bis 1997 lag der Einsatz der Neurochirurgie noch bei 4,8% in den letzten 5 Jahren bereits bei 14%.

Der Einsatz der Ganzhirnbestrahlung erscheint über die Jahre eher stabil. Es sind leichte Schwankungen in den Prozentzahlen zu verzeichnen, aber in jedem Zeitabschnitt bleibt die Ganzhirnbestrahlung die am häufigsten angewendete Therapieform.

Hingegen nimmt der Einsatz der intrathekalen Applikation von Chemotherapeutika bei Meningeosis carcinomatosa deutlich ab. In den Jahren 1988 bis 1992 lag sie bei 27,3% und nahm in den letzten 5 Jahren auf 8,8% ab.

Im Bereich der systemischen Therapie ist vor allem ein Anstieg in der Behandlung der Patientinnen mit einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab zu verzeichnen. In den Jahren 2003 bis 2007 erhielten bereits 31,6% der Patientinnen eine Antikörpertherapie bei ZNS-Metastasen. Dies liegt wohl nicht daran, dass im Verlauf mehr Patientinnen als früher Her2/neu-positiv sind, sondern dass der Status konsequenter bestimmt wird und die meisten positiv getesteten Patientinnen auch eine Antikörpertherapie erhalten.

Das ist nach dieser Studie ein viel versprechender Trend in der Verbesserung der Therapie der Patientinnen mit ZNS-Metastasen. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass das Vorliegen eines positiven Her2/neu-Status und die Behandlung der Patientinnen mit dem Antikörper Trastuzumab mit einer signifikant erhöhten Überlebenszeit korrelieren. Ob diese günstige Prognose an den biochemischen Eigenschaften der ZNS-Metastasen selbst, einer möglichen erhöhten Strahlensensitivität der Herde oder einem guten Ansprechen des extrazerebralen Tumormanifestation auf die Therapie liegt, ist dabei noch offen und bietet Platz für weitere Forschung.

Trotz der stetigen Weiterentwicklung der Therapie war aber leider auch an diesem Studienkollektiv zu sehen, dass die Überlebenszeiten in den letzten 20 Jahren noch nicht signifikant angestiegen ist. In den Jahren 1988 bis 1992 lag das mediane Überleben der Patientinnen bei 160 Tagen, zwischen 1993 und 1997 bei 141 Tagen und zwischen 1998 und 2002 bei 120 Tagen. In den letzten 5 Jahren 2003 bis 2007 lag das mediane Überleben bei 192 Tagen.

Hier wird erneut deutlich, dass auf dem Gebiet der ZNS-Metastasen durch ein Mammakarzinom noch viel weitere Forschung nötig ist um das Überleben zu verbessern.

Die Studie zeigt, dass es sich um ein komplexes Erkrankungsbild handelt, das eine interdisziplinäre Behandlung durch Gynäkologen, Onkologen, Neurologen, Radiologen und Neurochirurgen erfordert. Es wurde gezeigt, dass eine gute körperliche Verfassung der Patientin grundlegend für die weitere Prognose der Patientinnen ist. Somit darf bei der Behandlung der ZNS-Metastasen niemals die extrazerebrale Tumorerkrankung außer Acht gelassen werden.

Ein guter Allgemeinzustand der Patientin, mit einem hohen Karnofsky-Score, bildet die Grundlage für eine leitliniengerechte Zuführung zu einer spezifischen Therapie. Nur so kann eine optimale Tumorremission, welche die Überlebenszeit der Patientin stark verbessert, erreicht werden. Das Erreichen einer Vollremission und eines langen progressionsfreien Intervalls der ZNS-Metastasen sind in diesem Bereich die prognostisch wichtigsten Faktoren.

In Einzelfällen war in dieser Studie eine Überlebenszeit von fast 10 Jahren zu erreichen. Die längste Überlebenszeit lag bei 3364 Tagen (9,4 Jahren). Bei dieser Patientin lag ein primär metastasiertes Mammakarzinom mit ossären Metastasen und einer soliden supratentoriellen ZNS-Metastase vor. Es fand eine operative Sanierung statt. Bezüglich der ZNS-Metastasierung kam es im weiteren Krankheitsverlauf zu keinem Rezidiv. Krankheitsverläufe wie dieser geben Hoffnung, dass die ZNS-Metastasierung nicht zwingend eine infauste Prognose haben muss und in der stetigen Verbesserung der Therapie durch Studien noch viel Potential in den therapeutischen Möglichkeiten liegt.

6. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung in der weiblichen Weltbevölkerung. Im Jahre 2002 lag die weltweite Inzidenz des Mammakarzinoms bei rund 1,2 Millionen Fällen.⁵⁰ In diesem Jahr kam es allein in Deutschland zu 55.150 Neuerkrankungen.²² Zudem ist ein stetiger Anstieg der Inzidenz der Erkrankung zu verzeichnen. Seit 1990 ist diese jährlich weltweit um circa 0,5% gestiegen.⁵⁰

Das Mammakarzinom stellt im nicht generalisierten Krankheitsstadium eine prinzipiell kurative Erkrankung dar. Die Prognose richtet sich dabei nach der Tumorgröße und dem Befallsmuster der lokoregionären Lymphknoten.²³ Die aktuelle 5-Jahres-Überlebensrate, über alle Tumorstadien verteilt, liegt bei 79%.²²

Kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Generalisierung, im Sinne einer Fernmetastasierung, sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate und das Therapieziel ist vor allem palliativer Natur. Eine Fernmetastasierung im Erkrankungsverlauf tritt dabei bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen auf. Am häufigsten metastasiert dabei das Mammakarzinom in das Skelettsystem, gefolgt von der Lunge mit dem Pleuraraum und der Leber. An vierter Stelle steht bereits das zentrale Nervensystem (ZNS).^{19, 46}

Die Metastasierung in das ZNS kann in Form von soliden intrazerebralen oder spinalen Metastasen erfolgen oder in Form einer Meningeosis carcinomatosa durch Befall der Meningen.^{9, 17}

Das Auftreten von Metastasen im ZNS hat bis heute eine infauste Prognose und wird als Endstadium der Erkrankung angesehen.³⁶

In den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie wird die mediane Überlebenszeit der Patientinnen bei unbehandelten ZNS-Metastasen auf 30 Tage geschätzt. Mit einer supportiven Therapie durch Glukokortikoide lässt sich diese auf 60 Tage und durch eine spezifische Therapie auf geschätzte 180 Tagen anheben.¹³

Auch ist ein Anstieg des Auftretens von ZNS-Metastasen in Verbindung mit einer Mammakarzinom Erkrankung zu verzeichnen. In den 60er Jahren wurde die Inzidenz mit 11% angegeben. Heute geht man von einer Inzidenz zwischen 15 bis 29% aus. Dieser Inzidenzanstieg ist wohl zum einen dadurch zu erklären, dass die Weiterentwicklung in der Bildgebung eine Verbesserung der Diagnosemöglichkeit der ZNS-Metastasen ermöglicht hat. Zum anderen spielen wohl auch die sich immer weiterentwickelnden Therapiemöglichkeiten im generalisierten Stadium eine Rolle, die das Auftreten von ZNS-Metastasen wahrscheinlicher macht, da sie zum größten Teil erst in einem späten Stadium der Erkrankung auftreten.^{26, 45}

Die hohe Inzidenz des Mammakarzinoms und der Anstieg des Auftretens von ZNS-Metastasen in diesem Zusammenhang rechtfertigt eine intensive Forschung auf diesem Gebiet.

Insbesondere haben sich Studien bis jetzt mit der Frage beschäftigt, welche Risikofaktoren bestehen, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von ZNS-Metastasen erhöhen. Zu diesen Risikofaktoren werden ein junges Alter der Patientin bei der Erstdiagnose des Primärtumors (< 50 Jahre), ein negativer Hormonrezeptorstatus, eine BRCA1-Genmutation und ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus gezählt.³¹

Das Hauptziel dieser Studie war es, Faktoren zu identifizieren, die bei dem Auftreten von ZNS-Metastasen auf einen prognostisch günstigen Verlauf hindeuten. In die Studie wurden alle Mammakarzinompatientinnen mit bekannten ZNS-Metastasen eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.1988 bis 31.12.2007 auftraten und im Verlauf der Erkrankung im Klinikum Großhadern behandelt wurden. Von insgesamt 251 potentiellen Studienkandidaten war bei 156 Patientinnen eine vollständige Datenerhebung möglich. Diese Gruppe stellt das Studienkollektiv dar. Erhoben wurden persönlichen Daten, Angaben zum Primärtumor und dessen lokoregionäre Behandlung, Daten zur systemischen Therapie vor der Diagnose der ZNS-Metastasen, zum Krankheitsverlauf und der Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen, zur Erstmanifestation und Therapie der ZNS-Metastasen und dem weiteren Verlauf nach Diagnose der ZNS-Metastasen.

Das Signifikanzniveau der Studie wurde wie in medizinische Arbeiten üblich mit einem p-Wert von 0,05 festgelegt. Da die Arbeit multiple Testungen enthält erhöht sich die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Ergebnisse. Um dieses Risiko zu minimieren wurde in den einzelnen Testabschnitten die Bonferroni Korrektur durchgeführt, welche das Gesamtrisiko (= Signifikanzniveau) auf die Anzahl der durchgeführten Test verteilt und somit das Risiko falsch positiver Ergebnisse reduziert.⁶⁷

Zunächst wurden die biologischen Faktoren der Primärtumorerkrankung auf ihren Einfluss auf die zeitliche Entstehung der ZNS-Metastasen untersucht. Die mediane Beobachtungszeit bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen lag bei Studienkollektiv bei 30,5 Monaten.

Es zeigte sich, dass die biologischen Faktoren, welche auf einen limitierten Primärtumor hinweisen, auch eine signifikant spätere Entwicklung der ZNS-Metastasen aufzeigten.

Zu den einzelnen biologischen Faktoren, die auf eine signifikant spätere Entstehung der ZNS-Metastasen in dieser Studie hinwiesen waren zum einen ein niedriges Tumorstadium (pT1) und ein negativer Nodalstatus (pN0). Auch das Ausbleiben einer Lymphangiosis carcinomatosa und von Fernmetastasen war als prognostisch günstig in der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen anzusehen. Ein positiver Rezeptorstatus des Primärtumor, sowohl des Östrogen- als auch des Progesteronrezeptors, zeigte sich als weiterer günstiger Faktor. Als letzter Punkt fand sich bezüglich dieser Fragestellung ein niedriges Tumorgrading (G1 oder G2) als prognostisch günstig.

Prognosefaktor	mediane Entstehungszeit der ZNS-Metastasen in dieser Subgruppe	Verhältnis des Überlebens der Subgruppe in dieser Studie zum gesamten Studienkollektiv (30,5 Monate)
Tumorstadium pT1	67 Monate	2,20
Nodalstatus pN0	53 Monate	1,74
kein Vorkommen einer Lymphangiosis Carcinomatosa	38 Monate	1,25
kein Vorkommen einer Fernmetastasierung	43 Monate	1,41
Tumorgrading G1/2	35/47 Monate	1,15/1,54
positiver Östrogenrezeptorstatus	51 Monate	1,67
positiver Progesteronrezeptorstatus	45 Monate	1,48

Tabelle 37: Übersicht über die günstigen Prognosefaktoren bezüglich der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen und das Verhältnis der Entstehungszeit der einzelnen Subgruppen zum gesamten Studienkollektiv

Die Erklärung dieses Sachverhaltes besteht darin, dass es sich bei der ZNS-Metastasierung des Mammakarzinoms um eine systemische Manifestierung der Erkrankung handelt. Je mehr Faktoren bei der Erstmanifestation auf eine zu diesem Zeitpunkt lokalisierte Erkrankung hindeuten, umso wahrscheinlicher ist eine spätere (und prinzipiell auch seltenere) Manifestierung in Form von ZNS-Metastasen.

Bei der Auswertung der einzelnen Faktoren bezüglich der Prognose der Überlebenszeit nach Auftreten von ZNS-Metastasen konnten im Studienkollektiv in dieser Studie 5 signifikante Prognosefaktoren identifiziert werden.

Als erster günstiger Prognosefaktor konnte in dieser Studie ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus identifiziert werden. Bei insgesamt 70 Patientinnen im Studienkollektiv war dieser Rezeptorstatus bekannt. 38 Patientinnen hatten davon einen positiven Rezeptorstatus. Die mediane Überlebenszeit dieser Patientinnen lag bei 340 Tagen. Im Gegensatz dazu lag die mediane Überlebenszeit der 32 Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus bei 82 Tagen. Im Vergleich dieser beiden Gruppen mittels Log-Rank Testverfahren ergab sich ein p-Wert $<0,001$ und ist somit signifikant. Zudem beträgt die mediane Überlebenszeit in der Her2/neu-positiven Gruppe das Doppelte von der, in der Fachliteratur erwarteten, medianen Überlebenszeiten von 180 Tagen.¹³ Ein Einfluss auf dieses Ergebnis durch eine, den ZNS-Metastasen vorangegangene Antikörpertherapie mit Trastuzumab, konnte nicht gezeigt werden. Von den 38 Patientinnen erhielten 30 Patientinnen vor dem Eintreten der ZNS-Metastasen eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Das mediane Überleben lag bei diesen 30 Patientinnen bei 340 Tagen. Die 8 Patientinnen ohne eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab vor dem Eintreten der ZNS-Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 227 Tagen. Im Vergleich ergab sich ein p-Wert von 0,743 und ist nicht signifikant. Ob eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab nach dem Auftreten von ZNS-Metastasen einen Einfluss auf die Überlebenszeit von Her2/neu-positiven

Patientinnen nimmt, konnte in dieser Studie nicht sicher ausgeschlossen werden. Von den 38 Rezeptor-positiven Patientinnen erhielten 25 nach der Diagnose der ZNS-Metastasen noch eine Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag bei 519 Tagen. Die Überlebenszeit der 13 Patientinnen ohne Antikörpertherapie mit Trastuzumab lag hingegen bei 221 Tagen. Im Vergleich ergab sich ein p-Wert von 0,009. Das stellt im Rahmen dieser Studie zwar noch kein signifikantes Ergebnis dar, zeigt aber auf jeden Fall einen Trend auf. Zudem weist diese Subgruppe der Her2/neu-positiven Patientinnen mit Antikörpertherapie bei Metastasen im ZNS die zweitlängste mediane Überlebenszeit auf. Nur die Subgruppe der Patientinnen mit Vollremission der ZNS-Metastasen hatte eine noch längere mediane Überlebenszeit. Somit ist davon auszugehen, dass Her2/neu-positive Patientinnen in großem Maße von einer Antikörpertherapie profitieren. Abschließend ist an dieser Stelle zu sagen, dass die Studie zeigt, dass ein positiver Her2/neu-Status als prognostisch günstiger Faktor im Rahmen der ZNS-Metastasierung anzusehen ist, obwohl er zu den Risikofaktoren zur Entstehung der selbigen zählt.³¹ Es konnte jedoch nicht geklärt werden, ob dies an der Zellbiologie der Tumorzellen selbst, zum Beispiel einer eventuell höheren Strahlensensibilität dieser Zellen, liegt, oder gerade die Aggressivität dieser Tumorzellen dazu führt, dass die Blut-Hirn-Schranke im größeren Maße beschädigt wird und nicht ZNS-gängige Pharmaka, wie einige Chemotherapeutika oder Trastuzumab, besser intrazerebral wirken können. Hier bieten sich viele interessante und viel versprechende Ansätze für weitere Studien.

Als zweiten signifikanten günstigen Prognosefaktor wurde in dieser Studie ein guter Allgemeinzustand beim Auftreten der ZNS-Metastasen der Patientinnen identifiziert. Bei insgesamt 12 Patientinnen kam es als Erstsymptom der ZNS-Metastasen zu einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Das mediane Überleben dieser Patientinnen lag bei 31 Tagen. Im Vergleich dazu lag das mediane Überleben der 142 Patientinnen, die durch andere neurologische Symptome wie Kopfschmerzen oder Schwindel oder durch einen Zufallsbefund auffällig wurden, jedoch in ansonsten guten Allgemeinzustand waren, bei 168 Tagen. Hier ergab sich ein signifikanter p-Wert $<0,001$. Bei 6 Patientinnen kam es zu dem schlechten Allgemeinzustand noch zu Miktions- und/oder Defäkationsstörungen. Das mediane Überleben dieser Patientinnen war mit 19 Tagen noch mal wesentlich niedriger. Bei den 148 Patientinnen ohne diese Störungen lag das mediane Überleben bei 167 Tagen. Daraus ergab sich wiederum ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert $<0,001$.

Als dritten signifikanten günstigen Prognosefaktor konnte diese Studie die Durchführung einer spezifischen Therapie der ZNS-Metastasen identifizieren. Dieses Ergebnis sollte in Kombination mit dem an zweiter Stelle genannten Prognosefaktor des Allgemeinzustandes der Patientin interpretiert werden, denn dieser ist Grundlage für die Durchführbarkeit einer solchen Therapie. Im Studienkollektiv wurden insgesamt 22 Patientinnen keiner spezifischen Therapie zugeführt. Diese Gruppe beinhaltet die 19 Patientinnen im schlechten Allgemeinzustand und 3 Patientinnen die eine Therapie ablehnten. Das mediane Überleben dieser 22 Patientinnen lag bei 56 Tagen und unterschied sich mit einem p-Wert $<0,001$ signifikant von der Gruppe der 134 Patientinnen mit spezifischer Therapie und einem medianen Überleben von 176 Tagen.

Hinsichtlich der Auswertung der Therapieerfolge der einzelnen Therapieoptionen ist jedoch zu sagen, dass die Aussagemöglichkeit dieser Studie nur eingeschränkt ist. Die Analysen sind vor allem deskriptiver Art, da viele Faktoren neben den ZNS-Metastasen die Therapie beeinflussen und retrospektiv nicht gänzlich zu vergleichen sind. Zur genauen Untersuchung von Therapieeffektivität sind groß angelegte klinische prospektive Studien notwendig sind um vergleichbare Werte zu erzielen. Dies ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich.

Bei der näheren Untersuchung der Therapiemöglichkeiten zeigte sich bei den Patientinnen mit soliden Metastasen eine Verbesserung der Prognose durch eine spezifische Therapie. In dieser Studie lagen bei 133 Patientinnen solide ZNS-Metastasen vor. Bei 115 dieser Patientinnen wurde eine spezifische Therapie jeglicher Art (neurochirurgischer Eingriff, Radiochirurgie oder Ganzhirnbestrahlung oder eine Kombination) durchgeführt. Das mediane Überleben in dieser Gruppe lag bei 187 Tagen. 18 Patientinnen erhielten keine spezifische Therapie und hatten eine mediane Überlebenszeit von 46 Tagen. Dies gibt einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert $<0,001$.

Hingegen zeigte die Auswertung der Patientinnen mit einer Meningeosis carcinomatosa keinen signifikanten Einfluss der spezifischen Therapie (in diesem Falle der intrathekalen Applikation von Methotrexat) auf das Gesamtüberleben. Bei insgesamt 36 Patientinnen* wurde eine Meningeosis carcinomatosa festgestellt. 24 Patientinnen erhielten in diesem Zusammenhang eine intrathekale Applikation von Methotrexat. 12 Patientinnen blieben unbehandelt. Der p-Wert im Vergleich der medianen Überlebenszeit lag dabei bei 0,988 und war nicht signifikant.

Es ist daher davon auszugehen, dass die Meningeosis carcinomatosa einen negativen Prognosefaktor für die Überlebenszeit darstellt. Dies konnte in dieser Studie zwar nicht eindeutig bewiesen werden, jedoch hat sich ein Trend abgezeichnet. In der Analyse der Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa lag diese bei 84 Tagen. Die Überlebenszeit der 120 Patientinnen ohne einen meningealen Befall lag bei 176 Tagen. Dies ergab zwar nur einen p-Wert von 0,030 und ist in dieser Studie als nicht signifikant anzusehen, gibt aber einen Hinweis für eine insgesamt schlechtere Prognose beim Vorliegen einer Meningeosis carcinomatosa.

Als vierter signifikanter günstiger Prognosefaktor konnte die Remission und das zeitweilige Erreichen einer Symptombefreiheit im Verlauf identifiziert werden. Bei insgesamt 30 Patientinnen kam es zu einer Vollremission der ZNS-Metastasen. Die mediane Überlebenszeit lag bei 537 Tagen. Dies ist die Subgruppe mit der längsten medianen Überlebenszeit in dieser Studie. Die 42 Patientinnen mit einer Teilremission hatten eine mediane Überlebenszeit von 270 Tagen. Bei den 59 Patientinnen ohne Remission lag das mediane Überleben bei 46 Tagen. Im Vergleich der medianen Überlebenszeiten ergab sich ein signifikanter p-Wert von $<0,001$. Das gleiche gilt für den Eintritt einer Symptomverbesserung. Bei insgesamt 58 Patientinnen kam es zumindest zeitweilig zu einer Symptombefreiheit. Das mediane Überleben lag bei 367 Tagen. 30 Patientinnen hatten im Verlauf eine Symptomverbesserung. In dieser Gruppe lag das mediane Überleben bei 169 Tagen. Bei 41 Patientinnen trat keine Symptomverbesserung ein. Das mediane Überleben lag bei 45 Tagen. Draus errechnete sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen von $p<0,001$.

* Die Zahlen der Patientinnen mit soliden Metastasen (133) und mit einer Meningeosis carcinomatosa (36) addieren sich nicht auf die Zahl des Gesamtkollektives, da bei 13 Patientinnen sowohl solide Metastasen als auch ein meningealer Befall vorlag.

Als letzter signifikanter Prognosefaktor wurde ein Zeitintervall von mindesten 90 Tagen zwischen der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen und der ersten Progression der ZNS-Metastasen identifiziert. Bei 68 Patientinnen kam es zu einer Tumorprogression innerhalb von 90 Tagen. Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 50 Tagen. Bei 49 Patientinnen wurde eine Tumorprogression nach frühestens 90 Tagen dokumentiert. Das mediane Überleben in dieser Gruppe lag bei 415 Tagen und unterschied sich mit einem p-Wert von $<0,001$ signifikant von der vorherigen Gruppe.

Prognosefaktor	medianes Überleben in dieser Studie	Verhältnis des Überlebens der Subgruppe in dieser Studie zu der Fachliteratur (180 Tagen) ³¹
positiver HER2/neu-Status	368 Tage	2,04
guter Allgemeinzustand	168 Tage	0,93
spezifische Therapie der ZNS-Metastasen	176 Tage	0,97
Vollremission	537 Tage	2,99
Symptombefreiheit im Verlauf	367 Tage	2,04
Progression der ZNS-Metastasen nach frühestens 90 Tagen	415 Tagen	2,31

Tabelle 38: Übersicht über die ermittelten günstigen Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens bei ZNS-Metastasen in dieser Studie und das Verhältnis der Überlebenszeiten in diesen Subgruppen zur Fachliteratur

Als Zusammenfassung der Ergebnisse ist in dieser Tabelle zu erkennen, dass ein guter Allgemeinzustand und das Zuführen der Patientin zu einer spezifischen Therapie zwar einen signifikanten Vorteil zu den jeweiligen Vergleichsgruppen erbrachte, jedoch diese Faktoren vor allem dazu führen, die in der Fachliteratur erwartete mediane Überlebenszeit zu erreichen. Hingegen stellen sich ein positiver Her2/neu-Rezeptorstatus, das Erzielen einer Vollremission der ZNS-Metastasen, das Erreichen einer zumindest zeitweiligen Symptombefreiheit und ein Tumorprogression der ZNS-Metastasen nach frühestens 90 Tagen, nicht nur in dem Subgruppenvergleich als signifikant heraus, sondern heben sich auch um ein Vielfaches von der erwarteten Überlebenszeit in der Fachliteratur ab. Daher können sie als viel versprechende Prognosefaktoren für eine signifikant längere Überlebenszeit unter ZNS-Metastasen angesehen werden.

Abschließend wurde in dieser Studie deskriptiv die Veränderung der eingesetzten Therapie bei ZNS-Metastasen in den letzten 20 Jahren für das Studienkollektiv beschrieben. Dafür wurden die Patientinnen in Untergruppen aufgeteilt, abhängig von der Erstdiagnose der ZNS-Metastasen (Gruppe 1 1988 bis 1992, Gruppe 2 1993 bis 1997, Gruppe 3 1998 bis 2002 und Gruppe 4 2003 bis 2007).

Die Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung zeigte sich hier als etablierte Therapieform, die im Verlauf stets die am häufigste angewendete Therapieform war. Es zeigte sich weiterhin, dass vor allem die Radio- und Neurochirurgie in der Behandlung von ZNS-Metastasen zunehmend zum Einsatz

kommt. In dieser Statistik lag der Einsatz von Radiochirurgie in den Jahren 1993 bis 1997 bei 9,5% und stieg in den letzten 10 Jahren von 1998 bis 2007 auf circa 15%. Neurochirurgische Eingriffe nahmen von 4,8% in den Jahren zwischen 1993 und 1997 auf 14% in den letzten 5 Jahren (2002 bis 2007) zu. Ein Rückgang war in der Durchführung von intrathekaler Chemotherapie bei MC zu verzeichnen. Das ist nach dieser Studie ein viel versprechender Trend in der Verbesserung der Therapie der Patientinnen mit ZNS-Metastasen. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass das Vorliegen eines positiven Her2/neu-Rezeptorstatus und die Behandlung der Patientinnen mit dem Antikörper Trastuzumab eine signifikante erhöhte Überlebenszeit aufweist. Ob diese günstige Prognose auf biochemische Eigenschaften der ZNS-Metastasen, eine möglichen erhöhten Strahlensensitivität der Herde oder einem guten Ansprechen des extrazerebralen Tumormanifestation zurückzuführen ist bleibt an dieser Stelle offen und bietet Platz für weitere Forschung.

Dennoch zeigen die Zahlen trotz intensiver Forschung und Therapieveränderungen in diesem Bereich, dass in den letzten 20 Jahren die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen nicht signifikant zugenommen hat. In den Jahren 1988 bis 1992 lag das mediane Überleben der Patientinnen bei 160 Tagen, in den Jahren 2002 bis 2007 bei 192 Tagen ($p=0,298$).

Hieraus wird deutlich, dass noch viel intensive Forschung nötig ist, um das Gesamtüberleben der Patientinnen mit ZNS-Metastasen zu verbessern. Bei diesem komplexen Erkrankungsbild ist hierbei eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen, Onkologen, Neurologen, Radiologen und Neurochirurgen erforderlich.

7. Literaturverzeichnis

- 1 **Altundag** K., Bondy M.L., Mirza N.Q., Kau S.W., Broglio K., Hortobagyi G.N., Rivera E., (2007): Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis, *in Cancer*: 110(12):2640-2647
- 2 **Ampil** F.L., Nanda A., Willis B.K., Nandy I., Meehan R., (1996): Metastatic disease in the cerebellum. The LSU experience in 1981-1993, *in Am J Clin Oncol.*: 19(5): 509-511
- 3 **Bartsch** R., Fromm S., Rudas M., *et al.*, (2006): Intensified local treatment and systemic therapy significantly increase survival in patients with brain metastases from advanced breast cancer – A retrospective analysis, *in Radiotherapy and Oncology*: 80: 313-317
- 4 **Bartsch** R., Rottenfusser A., Wenzel C. *et al.*, (2007): Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer, *in Journal of Neurooncology*: 85: 311-317
- 5 **Bender** H.G., Diedrich K., Künzel W., (1999): Allgemeine gynäkologische Onkologie (Band 10), 4. Auflage, München, Urban und Fischer
- 6 **Berdel** W.E., Böhm M., Classen M., Diehl V., Kochsiek K., Schmiegel W., (2004): Innere Medizin, 5. Auflage, München, Urban und Fischer
- 7 **Bischoff** J., Taran A., Costa S.D., Ignatov A., (2009): Meningeosis carcinomatosa beim Mammakarzinom, *in Tumordiagnostik und Therapie*: 2: 83-88
- 8 **Boogerd** W., du Bois W.F., Teepen J.L., Rosenbrand C.J., (2007): Guideline Leptomeningeal metastases of solid tumors, *in Ned Tijdschr Geneeskde*: 151(2): 123-128
- 9 **Burn** I., Bloom H.J.G., (1989): Breast Cancer, Berlin: Springer-Verlag
- 10 **Cho** K.H., Hall W.A., Gerbi B.J., Higgins P.D., (2009): The role of radiosurgery for multiple brain metastases. *in Neurosurg Focus*: 9(2):e2
- 11 **Crivellari** D., Pagani O., Veronesi A., (2001): International Breast Cancer Study Group. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel, *Ann Oncol.*: 12: 353-356
- 12 **DeAngelis** L.M., (1998): Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *in J. Neurooncol.*: 38: 245-252
- 13 **Dt. Gesellschaft für Neurologie** (2008) Solide Hirnmetastasen. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/043*, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/030-043.htm>
- 14 **Dt. Gesellschaft für Neurologie** (2008) Spinale Metastasen und Meningeosis neoplastica. *AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/060*, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/030-060.htm>
- 15 **Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst** (2009) Herceptin® beim Mammakarzinom: Antikörper in der Brustkrebstherapie, <http://www.krebsinformationsdienst.de/themen/behandlung/herceptin.php>
- 16 **DiLuna** M.L., King J.T.Jr., Kinsely J.P., Chiang V.L., (2007): Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases, *in Cancer* : 109(1): 135-145
- 17 **Donegan** W.L., Spratt J.S., (1988): Cancer of the Breast, 3 Auflage, Philadelphia: Saunders

- 18 **Emens** L.A., Davidson N.E., (2003): Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. *in Clin. Cancer Res.*, 9: 486-494
- 19 **Feige** A., Rempfen A., Würfel W., Jawny J., Rohde A., (2006): Frauenheilkunde: Fortpflanzungsmedizin, Geburtsmedizin, Onkologie, Psychosomatik., 3. Auflage, München: Urban und Fischer
- 20 **Fenner** M.H., Possinger K., (2002): Chemotherapy for Breast Cancer Brain Metastases, *in Onkologie*, 25:474-479
- 21 **Fortin** D., Gendron C., Boudrias M., Garant M.-P., Enhanced Chemotherapy Delivery by Intraarterial Infusion and Blood-Brain Barrier Disruption in the Treatment of Cerebral Metastasis. *Cancer* 2007; 109(4): 751-760
- 22 **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland** e.V. (GEKID) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut, (2006): Krebs in Deutschland: Häufigkeiten und Trends. 5. Ausgabe, Saarbrücken: GEKID
- 23 **Groß** M.W., Klauß H., Engenhart-Cabillic R., (2000): Strahlentherapeutisches Management von Hirnmetastasen, *in Onkologie*, 6: 948-958
- 24 **Grossman** S.A., Krabak M.J., (1999): Leptomeningeal carcinomatosis, *in Cancer Treat. Rev.*, 25: 103-119
- 25 **Hudis** C.A., (2007): Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice, *in N. England J. Med.*, 357(1): 39-51
- 26 **Jänisch** W., Petermann A., (1966) Über die Häufigkeit und Herkunft von Metastasen im Zentralnervensystem, *in Dt. Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 189: 79-86
- 27 **Janni** W., (2007): Manual Mammakarzinome, 11. Auflage, München: Zuckschwerdt Verlag
- 28 **Jawahar** A., Shaya M., Campbell P., Ampil F., Willis B.K., Smith D., Nanda A., (2005): Role of stereotactic radiosurgery as a primary treatment option in the management of newly diagnosed multiple (3-6) intracranial metastases, *in Surg Neurol.*, 64(3): 207-212
- 29 **Kaal** E.C.A., Vecht C.J., (2004): The management of brain edema in brain tumors, *in Current Opinion in Oncology*, 16(6): 593-600
- 30 **Kaal** E.C.A., Vecht C.J., (2007): CNS complications of breast cancer: current and emerging treatment options, *in CNS Drugs* 2007, 21(7): 559-579
- 31 **Kalayci** M., CAgavi F., Gül S., *et al.*, (2004): Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment – an illustrated review, *in Acta Neurochir.*, 146(12): 1347-1354
- 32 **Karow** T., Lang-Roth R., (2008): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 16. Auflage, Köln: Selbstverlag 2008
- 33 **Khuntia** D., Brown P., Li J., Mehta M.P., (2006): Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis, *in J. Clin. Oncol.*, 24: 1295-1304
- 34 **Kiechle** M., (2007): Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Auflage, München: Urban und Fischer
- 35 **Korfel** A., Thiel E., (2000) Chemotherapie zerebraler Metastasen solider Tumoren, *in Onkologie*, 6:959-965
- 36 **Lee** S.S., Kim M.K., *et al.*, (2007) Intramedullary spinal cord metastases: a single-institution experience, *in Journal of Neurooncology*, 84: 85-89

- 37 **Lee** S.S., Ahn J.H., Kim M.K., Sym S.J., Gong G., Ahn S.D., Kim S.B., Kim W.K., (2008): Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management, *in Breast Cancer Res Treat.*, 111(3): 523-530
- 38 **Lien** E.A., Wester K., Lonning P.E., Solheim E., Ueland P.M., (1991): Distribution of tamoxifen and metabolites into brain tissue and brain metastases in breast cancer patients, *in Br. J. Cancer*, 63: 641-645
- 39 **Lin** N.U., Bellon J.R., Winer E.P., (2004): CNS Metastases in Breast Cancer, *in Journal of Clinical Oncology*, 22(17): 3608-3617
- 40 **Lin** N.U., Winer E.P., (2007): Brain Metastases: the Her2 Paradigm, *in Clinical cancer Research*, 13: 1648-1655
- 41 **Menard** S., Fortis S., Castiglioni F., Agresti R., Balsari A., (2001): Her2 as a prognostic factor in breast cancer, *in Oncology*, 61 (Suppl. 2): 67-72
- 42 **Muacevic** A., Staehler M., Drexler C., Wowra B., Reiser M., Tonn J.C., (2006): Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for fiducial-free frameless real-time image-guided spinal radiosurgery, *in J. Neurosurg. Spine*, 5: 303-312
- 43 **Myers** R.E., Johnston M., Pritchard K. et al., (2001): Baseline staging in primary breast cancer: a practice guide, *in CMAJ*, 164(10): 1439-1444
- 44 **Nathoo** N., Toms S.A., Barnett G.H., (2004): Metastases to the brain: current management perspectives, *in Expert Rev. Neurotherapeutics*, 4(4): 633-640
- 45 **National Cancer Institute**, (2008) NCI's SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, <http://seercancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- 46 **Neuro-Onkologische Arbeitsgemeinschaft (NOA) und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**, (2005) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Meningeosis neoplastica, <http://www.eano.eu/documents/guidelines/leitmeni.pdf>
- 47 **Oberhoff** C., Kieback D.G., Würstlein R., Deertz H., Sehoul J., von Soest C., Hilfrich J., Mesroglu M., von Minckwitz G., Staab H.J., Schindler A.E., (2001): Topotecan Chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study, *in Onkologie*, 24: 256-260
- 48 **Olaioye** M.A., (2001): Update on HER-2 as a target for cancertherapy: Intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members, *in Breast Cancer Res.*, 3(6): 385-389
- 49 **Parkin** M. et al., (2005): Global Cancer Statistics, 2002, *in CA Cancer J Clin*, 55:74-108
- 50 **Pors** H., von Eyben F.E., Sorensen O.S., Larsen M., (1991): Longterm remission of multiple brain metastases with tamoxifen, *in Journal of Neurooncology*, 10: 173-177
- 51 **Rades** D., Bohlen G., Pluemer A., Veninga T., Hanssens P., Dunst J., Schild S.E., (2007): Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients, *in Cancer*, 109(12): 2515-2521
- 52 **Salvati** M., Cervoni L., Innocenzi G., Bardella L., (1993): Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases, *in Tumori*, 79: 359-362
- 53 **Schellinger** P.D., Meinck H.M., Thron A., (1999): Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases, *in Journal of Neurooncology*, 44: 275-281

-
- 54 **Sharma M.**, Abraham J., (2007): CNS metastasis in primary breast cancer, in *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 7(11): 1561-1566
- 55 **Sirven J.I.**, Wingerchuk M.D., Dratzkowski J.F., et al., (2004): Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis, in *Mayo Clin. Proc.*, 79(12): 1489-1494
- 56 **Souchon R.**, Claßen J., (2004): Hirnmetastasierung ist eine interdisziplinäre Herausforderung, in *Klinikerzt*, 33 (6): 156-160
- 57 **Sperduto P.W.**, Berkey B., Gaspar L.E., Mehta M., Curran W., (2008): New Prognostic Index And Comparison To Three Other Indices For Patients With Brain Metastase: An Analysis Of 1.960 Patients In The RTOG Database, in *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 70(2): 510–514
- 58 **Stemmler H.J.**, Kahlert S., Siekiera W., Untch M., Heinrich B., Heinemann V., (2006): Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer, in *Breast.*, 15(2): 219-225
- 59 **Turzynski**, Gocht, Lebeau, (2011) Pathologie Her2/neu, http://www.pathologen-luebeck.de/Methoden/Immunhistologie/Antikörper/Her2_neu/her2neu.html
- 60 **Vecht C.J.**, Hovestadt A., Verbiest H.B. et al, (1994): Dose-effect relationship of dexamethason on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of dose of 4, 8 and 16 mg per day, in *Neurology*, 44: 675-680
- 61 **Wallesch C.W.**, (2005): Neurologie – Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis, 1. Auflage, München: Urban und Fischer
- 62 **Weisstein** E., (2011) Bonferroni Correction <http://mathworld.wolfram.com/BonferroniCorrection.html>
- 63 **WHO**, (2003): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Lyon: IARC Press
- 64 **Woodhouse E.C.**, Chuaqui R.F., Liotta L.A., (1997): General Mechanism of Metastasis, in *Cancer*, 80(8): 1529-1537
- 65 **Wowra B.**, Muacevic A., Tonn J.C., (2009): Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis, in *J. Neurooncol.*, 94: 69-77

8. Anhang

8.1 Grafikverzeichnis

Grafik 01	Überlebenskurven der Patientinnen im Studien- und im Vergleichskollektiv	Seite 35
Grafik 02	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des pT-Stadiums	Seite 39
Grafik 03	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des pN-Stadiums	Seite 40
Grafik 04	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Vorliegens von Fernmetastasen bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms	Seite 41
Grafik 05	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Vorliegens einer Lymphangiosis carcinomatosa bei der Erstdiagnose der Mammakarzinoms	Seite 43
Grafik 06	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Tumorgradings des Mammakarzinoms	Seite 44
Grafik 07	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Progesteronrezeptorstatus des Mammakarzinoms	Seite 45
Grafik 08	Darstellung der Entstehungszeiten der ZNS-Metastasen bezüglich des Östrogenrezeptorstatus des Mammakarzinoms	Seite 46
Grafik 09	Überlebenskurven der Patientinnen mit Her2/neu-positivem und –negativem Rezeptorstatus des Primärtumors	Seite 49
Grafik 10	Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Antikörpertherapie vor dem Auftreten von ZNS-Metastasen	Seite 51
Grafik 11	Überlebenskurven der Patientinnen in Abhängigkeit von dem Allgemeinzustand bei der Diagnose der ZNS-Metastasen	Seite 56
Grafik 12	Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Miktions- und /oder Defäkationsstörungen bei Diagnose der ZNS-Metastasen	Seite 57
Grafik 13	Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne spezifischer Therapie der ZNS-Metastasen	Seite 59
Grafik 14	Überlebenskurven der Patientinnen mit soliden ZNS-Metastasen mit und ohne spezifischer Therapie der ZNS-Metastasen	Seite 61
Grafik 15	Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Chemotherapie nach der Diagnose der ZNS-Metastasen	Seite 63
Grafik 16	Überlebenskurven der Patientinnen mit und ohne Antikörpertherapie nach der Diagnose der ZNS-Metastasen	Seite 64
Grafik 17	Überlebenskurven der Patientinnen mit oder ohne Tumorremission	Seite 66
Grafik 18	Überlebenskurven der Patientinnen mit oder ohne Symptomverbesserung	Seite 67
Grafik 19	Überlebenskurven der Patientinnen mit oder ohne Benefit	Seite 68
Grafik 20	Überlebenskurven der Patientinnen mit einer Progression der ZNS-Metastasen ≤ 90 Tage oder > 90 Tage	Seite 69

Grafik 21	Überlebenskurven der Patientinnen anhand der Todesursache	Seite 70
Grafik 22	Überlebenskurven der Patientinnen in den letzten 20 Jahren in 5-Jahres-Gruppen	Seite 75

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 01	WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome	Seite 24
Tabelle 02	Tumorgrading des Mammakarzinoms nach Elston und Ellis	Seite 24
Tabelle 03	pTMN-Klassifikation des Mammakarzinoms	Seite 25
Tabelle 04	Immunhistochemische Bewertung des Her2/neu-Rezeptorstatus	Seite 26
Tabelle 05	Patientenalter bei Erstdiagnose	Seite 36
Tabelle 06	TMN-Klassifikation des Studien- und Vergleichskollektivs	Seite 36
Tabelle 07	weitere Primärtumorcharakteristika des Studien- und Vergleichskollektivs	Seite 37
Tabelle 08	Rezeptorstatus des Primärtumors des Studien- und Vergleichskollektivs	Seite 37
Tabelle 09	Patientenalter und Menopausenstatus im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen	Seite 38
Tabelle 10	TMN-Klassifikation im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen	Seite 38
Tabelle 11	weitere Primärtumorcharakteristika im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen	Seite 42
Tabelle 12	Rezeptorstatus des Primärtumors im Studienkollektiv bezüglich der Entstehung der ZNS-Metastasen	Seite 45
Tabelle 13	Patientenalter und Menopausenstatus im Studienkollektiv	Seite 47
Tabelle 14	TMN-Klassifikation im Studienkollektiv	Seite 47
Tabelle 15	weitere Primärtumorcharakteristika im Studienkollektiv	Seite 48
Tabelle 16	Rezeptorstatus des Primärtumors im Studienkollektiv	Seite 48
Tabelle 17	Therapiemodalitäten des Primärtumors vor der ZNS-Metastasierung	Seite 50
Tabelle 18	Krankheitsverlauf und Tumorausbreitung neben den ZNS-Metastasen	Seite 52
Tabelle 19	Anzahl der insgesamt von Metastasen befallenen Organsysteme (neben ZNS-Metastasen)	Seite 52
Tabelle 20	Einzelauflistung der von Metastasen befallenen Organsysteme (ohne ZNS)	Seite 53
Tabelle 21	zeitliches Auftreten der ZNS-Metastasen	Seite 54
Tabelle 22	Erstsymptomatik der ZNS-Metastasen	Seite 55
Tabelle 23	Morphologie der ZNS-Metastasen	Seite 58
Tabelle 24	Morphologie der soliden ZNS-Metastasen	Seite 58
Tabelle 25	Überblick über die lokalen Therapieformen der ZNS-Metastasen	Seite 60
Tabelle 26	Durchführung einer intrathekalen Chemotherapie bei MC	Seite 60
Tabelle 27	Vergleich der Behandlungsregime bei soliden ZNS-Metastasen	Seite 62
Tabelle 28	Durchführung systemischer Therapieformen nach Diagnose der ZNS-Metastasen	Seite 62
Tabelle 29	Tumorremission und Symptomverbesserung	Seite 65
Tabelle 30	zeitlicher Verlauf der Progression der ZNS-Metastasen	Seite 68
Tabelle 31	Todesursache	Seite 70
Tabelle 32	Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen	Seite 71

Tabelle 33a	Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich des Überlebens nach Auftreten der ZNS-Metastasen (Teil1)	Seite 72
Tabelle 33b	Ergebnisübersicht der untersuchten Parameter bezüglich des Überlebens nach Auftreten der ZNS-Metastasen (Teil2)	Seite 73
Tabelle 34	Therapieüberblick in einem Zeitraum von 20 Jahren	Seite 74
Tabelle 35	Übersicht über die Prognosefaktoren der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen	Seite 80
Tabelle 36	Übersicht über die Prognosefaktoren bezüglich der Überlebenszeit bei ZNS-Metastasen	Seite 100
Tabelle 37	Übersicht über die ermittelten günstigen Prognosefaktoren bezüglich der zeitlichen Entstehung der ZNS-Metastasen und das Verhältnis der Entstehungszeit der einzelnen Subgruppen zum gesamten Studienkollektiv	Seite 105
Tabelle 38	Übersicht über die ermittelten günstigen Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens bei ZNS-Metastasen in dieser Studie und das Verhältnis der Überlebenszeiten in diesen Subgruppen zur Fachliteratur	Seite 108

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht und unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. med. Y. Sorokina für das Herantragen dieses interessanten Dissertationsthemas an mich und die freundliche Unterstützung bei der gesamten Entstehung der Arbeit bedanken. Insbesondere bedanke ich mich für die hilfsbereite Weiterbetreuung nach Ihrem Stellenwechsel an die Kreisklinik Ebersberg. Frau Dr. Sorokina war stets eine zuverlässige Ansprechpartnerin für Rückfragen und im Korrekturverlauf.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. S. Kahlert, der sich freundlich und bereitwillig als weiterer wissenschaftlicher Betreuer für diese Arbeit zur Verfügung gestellt hat und die Arbeit somit erst ermöglicht hat. Insbesondere gilt mein Dank für Seine hervorragende Unterstützung bei der Einarbeitung in die Datenerhebung und Statistik, sowie bei der späteren Auswertung der Daten.

Ganz besonders gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. K. Friese, Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde in Großhadern, für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Zudem möchte ich mich gerne bei dem großartigen Arbeiterteam im Archiv des Klinikum Großhadern bedanken. Durch Ihre große Hilfsbereitschaft war die Erhebung der Daten schnell und effektiv möglich. Bei technischen Problemen war stets mit freundlicher Unterstützung des Archivteams zu rechnen.

Zum Abschluss möchte ich mich bei meinen Eltern dafür bedanken, dass mir Ihre liebevolle Unterstützung stets sicher ist und sie mir mit konstruktiven Vorschlägen und offenem Ohr immer zur Seite stehen.