

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Prognostische Faktoren und Therapieoptionen bei Brustkrebspatientinnen mit
zerebraler Metastasierung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Paula Marie Bark
aus Bitburg

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 12. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
1.1 Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Aktuelle Zahlen, Entwicklungen und therapeutische Herausforderungen	1
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Das Mammakarzinom	4
2.1.1 Epidemiologie	4
2.1.2 Risikofaktoren	4
2.1.3 Pathologie	5
2.1.4 Stadieneinteilung	7
2.1.5 Metastasierung des Mammakarzinoms	9
2.2 Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom	14
2.2.1 Pathogenese der zerebralen Metastasierung	15
2.2.2 Risikofaktoren für zerebraler Metastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom	16
2.2.3 Klinik zerebraler Metastasen	17
2.2.4 Prognosefaktoren zerebraler Metastasen bei Mammakarzinompatientinnen ..	18
2.2.5 Prognosescores für Patientinnen mit Mammakarzinom und zerebraler Metastasierung	23
2.2.6 Diagnostik zerebraler Metastasen	26
2.2.7 Therapie zerebraler Metastasen	27
2.2.8 Meningeosis carcinomatosa	33
3 Material und Methoden	35
3.1 Datenerhebung	35
4 Ergebnisse	38
4.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs und Korrelationsanalysen	38
4.1.1 Patientinnenkollektiv und Merkmale des Mammakarzinoms	38

4.1.2	Extrakranielle Metastasierung.....	42
4.1.3	Therapie	43
4.1.4	Hirnmetastasen	45
4.1.5	Breast GPA	57
4.2	Überlebensanalysen	59
4.2.1	Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss des Alters und Performancestatus	61
4.2.2	Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss des intrinsischen Subtyps des Mammakarzinoms.....	63
4.2.3	Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen 64	
4.2.4	Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss des Vorhandenseins extrakranieller Metastasen	65
4.2.5	Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Graded Prognostic Assessment Gruppenzuordnung	66
4.2.6	Kaplan Meier Analyse zum Einfluss der RPA Klassenzuordnung	68
4.2.7	Kaplan Meier Überlebensanalysen zum Einfluss der Therapie der HM.....	70
4.2.8	Kaplan Meier Analyse zum HER2-Rezeptorstatus und Therapie mit Trastuzumab	73
4.2.9	Kaplan Meier Analyse zum Vorhandensein von Lebermetastasen.....	74
4.3	Cox-Regressionsanalyse	75
4.3.1	Cox Regressionsanalyse: Karnofsky-Index, Extrakranielle Metastasierung, Intrinsischer Subtyp.....	75
4.3.2	Cox Regressionsanalyse: Karnofsky Index, HER2-Rezeptorstatus, Operation, extrakranielle Metastasierung.....	76
4.3.3	Cox Regressionsanalyse: GPA und Therapie der Hirnmetastasen (Operation, Bestrahlung).....	77
4.3.4	Cox Regressionanalyse: GPA, Operation, extrakranielle Metastasierung, Karnofsky Index	78
4.3.5	Cox Regressionsanalyse: GPA, intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index.....	79
5	Diskussion.....	80
5.1	Merkmale der Patientinnen und Risikofaktoren für zerebrale Metastasierung	80

5.2	Überlebensanalysen	83
5.3	Graded Prognostic Assessment.....	85
5.3.1	Alter	90
5.3.2	Performance Status	91
5.3.3	Extrakranielle Metastasierung.....	92
5.3.4	Intrinsischer Subtyp	94
5.3.5	Vergleich des GPA mit dem RPA Prognosescore und weiteren Prognosescores 95	
5.4	Klinik zerebraler Metastasen als Einflussfaktor der Prognose	97
5.5	Anzahl, Größe und Lokalisation der Hirnmetastasen als Einflussfaktoren der Prognose	98
5.6	Zeitraum von Diagnose des Mammakarzinoms bis zur Diagnose der Hirnmetastasen als Einflussfaktor der Prognose	100
5.7	Therapiemöglichkeiten von Hirnmetastasen	101
5.8	Meningeosis carcinomatosa	105
5.9	Limitationen	106
6	Zusammenfassung.....	107
7	Literaturverzeichnis	110
8	Danksagung.....	129

Abkürzungsverzeichnis

AJCC: *American Joint Commission of Cancer*

BET: Brusterhaltende Operation

BRCA 1 und 2: Breast cancer genes 1 und 2

Breast GPA: Breast Graded Prognostic Assessment

BMBC: (*Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany*) Registerstudie

BSBM: Basic Score for Brain Metastases

CAR: chimärer Antigen Rezeptor

CDK: Cyclin Dependent Kinases/Cyklin abhängige Kinasen

COX: Cyclooxygenase

CITVPA: Cumulative Intracranial Tumor Volume Prognostic Assessment

CT: Computertomographie

CCT: cranial Computertomographie

CTC: Circulating Tumor Cells

ctDNA: Circulating Tumor-DNA

CTLA 4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

ECM: Extracranial Metastases

EGFR: Endothelial Growth Factor Receptor

ER: Estrogen receptor/Östrogenrezeptor

FDG: Fluordesoxyglucose

FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor

FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

HER2: Human Epidermal Growth Factor (HER2/neu)

HM: Hirnmetastasen

HR: Hormonrezeptor (Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor)

IL: Interleukine

Ki-67: Ki-67 Protein/Proliferationsindex

95%-KI: 95% Konfidenzintervall

MRT: Magnetresonanztomographie

NST: invasives Karzinom ohne speziellen Typ

PET: Positronen Emissions Tomographie

PR: Progesteronrezeptor

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed cell death 1 ligand 1

RPA: Recursive Partitioning Analysis

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

SIR: Score Index for Radio Surgery

ST6GALNAC5:ST6-alpha-N-acetyl-neuraminy-2,3-beta-galactosyl-1,3-N-acetylgalactosaminide alpha2,6-sialyltransferase 5

SPSS: verwendete Software für statistische Datenanalyse

SRT: Stereotactic Radio Surgery

T-DM1: Antikörper-Wirkstoff Konjugat aus Trastuzumab und Ematansin

Tis: Tumor "in situ"

TN: Triple-negativ

TNF: Tumor Nekrose Faktor

UICC: *Union Internationale Contre le Cancer*

UM: Universitätsmedizin Mainz

VEGF: Vascular Epidermal Growth Factor

Vs.: versus

WHO: *World Health Organization*

z.B.: zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Diagramm 4.1: Boxplot zum Alter bei Erstdiagnose

Diagramm 4.2: Balkendiagramm intrinsische Subtypen

Diagramm 4.3: Balkendiagramm Anzahl an Therapielinien

Diagramm 4.4: Boxplot zum Alter bei Diagnose der HM

Diagramm 4.5: Kreisdiagramm: Klinische Symptome bei Diagnose der HM (1)

Diagramm 4.6: Kreisdiagramm: Klinische Symptome bei Diagnose der HM (2)

Diagramm 4.7: Balkendiagramm zum ECOG bei Diagnose der HM

Diagramm 4.8: Balkendiagramm zum zuletzt erhobenen ECOG

Diagramm 4.9: Balkendiagramm Anzahl Hirnmetastasen (1 HM/ >1 HM)

Diagramm 4.10: Balkendiagramm Anzahl der intrinsischen Subtypen bei Meningeosis carcinomatosa

Diagramm 4.11: Boxplot zum maximalen Durchmesser der HM

Diagramm 4.12: Balkendiagramm Zusammenhang zwischen Größe der HM und HER2-Rezeptorstatus

Diagramm 4.13: Balkendiagramm GPA Gruppen

Diagramm 4.13.2: Balkendiagramm RPA Klassen

Abbildung 4.14: Kaplan Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs

Abbildung 4.15: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Alters

Abbildung 4.16: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Karnofsky Index

Abbildung 4.17: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des ECOG

Abbildung 4.18: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des intrinsischen Subtyps des Tumors

Abbildung 4.19: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Anzahl der HM

Abbildung 4.20: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der extrakraniellen Metastasierung

Abbildung 4.21: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Anzahl extrakranieller Metastasenlokalisationen

Abbildung 4.22: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der GPA Gruppenzuordnung

Abbildung 4.22.1 Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der RPA Klassenzuordnung

Abbildung 4.22.2 Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der RPA Subgruppenzuordnung Klasse II

Abbildung 4.23: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Operation der

Abbildung 4.24: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Bestrahlung der HM

Abbildung 4.25: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Verfahrens der Bestrahlung der HM

Abbildung 4.26: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der lokalen Therapie der HM

Abbildung 4.27: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des HER2-Rezeptorstatus

Abbildung 4.28: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Therapie mit Trastuzumab der HER2-positiven

Abbildung 4.29: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Vorhandenseins von Lebermetastasen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.0: Stadien und TNM-Klassifikation Mammakarzinom

Tabelle 2.1: RPA nach Gaspar

Tabelle 2.2 Subgruppen RPA Gruppe II

Tabelle 2.3: Punkte GPA

Tabelle 2.4: GPA Gruppe

Tabelle 4.1: Deskriptive Statistik Alter bei Erstdiagnose

Tabelle 4.2: Deskriptive Statistik Merkmale des Mammakarzinoms

Tabelle 4.3: Deskriptive Statistik intrakranielle Metastasierung

Tabelle 4.4: Therapie des Mammakarzinoms

Tabelle 4.5: Wirkstoffe systemische Therapie

Tabelle 4.6: Zeit Diagnose Mammakarzinom bis Diagnose HM

Tabelle 4.7: Alter bei Diagnose der HM

Tabelle 4.8 Symptome und Performance Status bei Diagnose der HM

Tabelle 4.9: ECOG und Karnofsky Performance Status

Tabelle 4.10: Merkmale der Hirnmetastasen

Tabelle 4.11: Kreuztabelle zum Zusammenhang der Variablen „Lokalisation der HM“ und „intrinsischer Subtyp“

Tabelle 4.12: Therapie der HM

Tabelle 4.13: Überlebensstatus der Patientinnen am 27.04.2022

Tabelle 4.14 GPA Darstellung Überlebensanalyse

Tabelle 4.14.1: RPA Darstellung Überlebensanalyse

Tabelle 4.15 Ergebnisse Cox Regression: intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index, extrakranielle Metastasierung

Tabelle 4.16 Ergebnisse Cox Regression: intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index, extrakranielle Metastasierung

Tabelle 4.17 Ergebnisse Cox Regression GPA, Operation der HM, Bestrahlung der HM

Tabelle 4.18 Ergebnisse Cox Regression GPA, Operation, extrakranielle Metastasierung, Karnofsky Index

Tabelle 4.19 Ergebnisse Cox Regression GPA, intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index

Tabelle 4.20: GPA mediane Überlebenszeit und 95%-KI

Anmerkung:

In der vorliegenden Arbeit wird aufgrund der überwiegenden Anzahl von Frauen, die an Brustkrebs erkranken, ausschließlich das generische Femininum verwendet. Alle betroffenen Männer und Personen des dritten Geschlechts sollen hier mit eingeschlossen sein.

Für alle weiteren personenbetreffenden Angaben, die sich nicht auf die Brustkrebserkrankung oder das untersuchte Kollektiv beziehen, gilt dasselbe: In dem Fall werden die männliche und die weibliche Form abgewechselt.

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Aktuelle Zahlen, Entwicklungen und therapeutische Herausforderungen

15-30 % der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf Ihrer Erkrankung Hirnmetastasen (HM), womit der Brustkrebs nach dem Lungenkrebs die häufigste Ursache für meningeale Karzinomatosen und die Zweithäufigste für solide Metastasen bei malignen Tumoren darstellt (Mills et al. 2020; Thulin et al. 2020; Rostami et al. 2016; Tabouret et al. 2012). Zudem kamen Thulin et al. in einer Studie über den Zeitraum von 21 Jahren zu dem Ergebnis, dass die Zahl der Patientinnen mit Hirnmetastasen in den letzten Jahrzehnten durch verbesserte Therapieoptionen und diagnostische Möglichkeiten gestiegen ist. Da sich Hirnmetastasen typischerweise zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung entwickeln, steigt der Anteil der Betroffenen mit der längeren Gesamtüberlebenszeit (Thulin et al. 2020). Dennoch waren und sind Hirnmetastasen auf dem Gebiet der Forschungen zum Mammakarzinom noch immer ein unzureichend untersuchtes Thema.

Die Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany Registerstudie (BMBC) der *German Breast Group* soll dem Mangel an retrospektiven und prospektiven Daten zu dem Thema entgegenwirken (*BMBC (GBG 79) 2022*).

So konnten mithilfe der Daten des Registers in den letzten Jahren erstmals Studien an Kollektiven von mehreren tausend Mammakarzinompatientinnen mit zerebraler Metastasierung durchgeführt werden (Witzel et al. 2018).

Die Datenerhebung der BMBC Registerstudie ist auch Grundlage dieser Arbeit. Bei dem untersuchten Patientinnenkollektiv handelt es sich um 117 Patientinnen, die in den letzten sieben Jahren an der Universitätsmedizin Mainz mit Hirnmetastasen infolge eines Mammakarzinoms im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt wurden.

Die mediane Überlebensdauer ist von verschiedenen Faktoren wie dem intrinsischen Subtyp des Primärtumors und dem Allgemeinzustand der Patientin abhängig und wird in der Literatur mit einer Zeit zwischen 7 und 14 Monaten angegeben (Darlix et al. 2019; Witzel et al. 2018). Bei der Diagnose eines triple-negativen Tumors ist die Prognose nach zerebraler Metastasierung am schlechtesten und meist mit nur 5-6 Monaten Überlebenszeit angegeben (Thulin et al. 2020; Martin et al. 2017). Hirnmetastasen tragen somit maßgeblich zur brustkrebspezifischen Mortalität bei, sie haben unter allen Metastasenlokalisationen des Mammakarzinoms die ungünstigste Prognose (Mills et al. 2020). Zudem leidet die Lebensqualität der Patientinnen unter der Erkrankung immens: Die meisten Hirnmetastasen werden aufgrund akuter neurologischer Symptomatik diagnostiziert (Cacho-Díaz et al. 2018). In vielen Fällen können die Patientinnen im Verlauf der Erkrankung ihren Alltag nicht mehr wie

zuvor bewältigen (Thulin et al. 2020). Der deutlich einschränkende Einfluss sowohl auf die Lebenszeit wie auch auf die Lebensqualität der Betroffenen machen die Bedeutsamkeit der Identifizierung von Prognosefaktoren und Modellen deutlich, nach denen die Patientinnen frühzeitig einer adäquaten Therapiestrategie zugeführt werden können. Die möglichst sichere Identifikation dieser Patientinnen ist wünschenswert, da aufgrund der verbesserten Therapiemöglichkeiten mittlerweile ein steigender Anteil derer beobachtet wird, die die Diagnose der HM um einige Jahre überleben und die von einer intensivierten Therapie profitieren (Riecke et al. 2021).

Aus den genannten Gründen sollen im Zentrum dieser Arbeit neben der Diskussion der neuesten Therapieoptionen die Themen der Prognosefaktoren und prognostischen Modelle bei Mammakarzinompatientinnen mit zerebraler Metastasierung stehen.

Als relevante Einflussfaktoren der Prognose, die untersucht werden, gelten das Alter der Patientin, der Subtyp des Tumors, der Karnofsky Performance Status der Patientin, das Vorhandensein extrakranieller Metastasen und die Anzahl an zentralen Metastasen (Sperduto et al. 2008; Subbiah et al. 2015; Hulsbergen et al. 2019; Sperduto et al. 2020).

Auf Basis dieser und weiterer Faktoren haben sich verschiedene Scores etabliert, nach denen für jede Patientin individuell eine Prognoseschätzung durchgeführt werden kann. Die Anwendbarkeit des aktuell bedeutsamsten dieser Prognosescores, des Graded Prognostic Assessment (GPA), soll in dieser Arbeit an dem Patientinnenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz untersucht werden (Sperduto et al. 2020). Im Zuge dessen wird ebenfalls untersucht, ob und in welchem Maße die aufgeführten prognostischen Faktoren sowie die verschiedenen Therapiestrategien Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen nehmen, und ob noch weitere Einflussfaktoren der Prognose gefunden werden.

Die Möglichkeiten lokaler und auch systemischer Therapieoptionen bei zerebraler Metastasierung sind eingeschränkt und ihre Wirksamkeit bleibt viel diskutiert: Die Ganzhirnbestrahlung beispielsweise wird aufgrund ihres hohen Nebenwirkungspotentials, vor allem auf die kognitiven Fähigkeiten der Patientinnen, nur noch als palliative Option bei Vorhandensein multipler Hirnmetastasen empfohlen (Umm 2022; Deutsche Gesellschaft für et al. 2022; Brown et al. 2016). Vor diesem Hintergrund steht derzeit auch zur Diskussion, ob eine Ganzhirnbestrahlung unbedingt indiziert ist, oder ob eine stereotaktische Strahlentherapie allein mehr Vorteile als Nachteile bringt (Lowery and Yu 2017).

Ein Problem bei der Auswahl medikamentöser systemischer Therapien stellt die Umgebung der HM, das Gehirn, dar. Viele Wirkstoffe, die zur systemischen Therapie eingesetzt werden, sind nicht dafür geeignet, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und notwendige Wirkspiegel aufzubauen (Krop et al. 2015; Soffiatti et al. 2017). 50 % der Primärtumore in der Brust reagieren auf Chemotherapie, man geht davon aus, dass die Hirnmetastasen diesen Anteil an

Therapieansprechen widerspiegeln - von einer grundsätzlichen Parallele kann man jedoch nicht ausgehen. Dennoch richtet sich die Auswahl der Wirkstoffe aktuell nach der Biologie des Primarius (Soffiatti et al. 2017).

Vor dem Hintergrund, dass ein großer Anteil der Hirnmetastasen eine Positivität für HER2 zeigt, ist der Einsatz zielgerichteter Therapien von großer Bedeutung und Interesse (Mills et al. 2020). Die gegen HER2-gerichteten Antikörper Trastuzumab und Pertuzumab sowie auch das Antikörper- Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Ematansin (T-DM1) können nachweislich die Progression der Erkrankung verlangsamen und auch das Überleben der Patientinnen verlängern (Soffiatti et al. 2017; Mounsey et al. 2018). Zudem ließen sich Therapierfolge mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Lapatinib, Gefitinib und pulsatil verabreichtem Erlotinib feststellen (Tian et al. 2015). Im Jahr 2019 konnten Murthy et al. zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus dem hochselektiven HER2-Tyrosinkinaseinhibitor Tucatinib mit Capecitabin und Trastuzumab das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben der Patientinnen mit HM im Vergleich zu denen, die kein Tucatinib erhielten, verbessert: So zeigte sich in der Gruppe derer, die eine Kombination aller drei Wirkstoffe erhielten, eine progressionsfreie 1-Jahres-Überlebensrate von 33,1%. In der Kontrollgruppe betrug sie nur 12,3% (HR: 0.54; 95%-KI: 0.42 - 0.71; $P < 0.001$) (Murthy et al. 2020).

Aufgrund dieser Fortschritte und Entwicklungen und auch aufgrund des erhöhten Risikoprofils bei Diagnose eines HER2-positiven Mammakarzinoms soll diese Subgruppe an Patientinnen sowie der prognostische Einfluss einer HER2-gerichteten Therapie auch im Zuge der Überlebensanalysen dieser Arbeit untersucht werden.

Das Auftreten sowie die Behandlung der Hirnmetastasen wird aufgrund der steigenden Anzahl der Betroffenen, der Weiterentwicklungen therapeutischer Möglichkeiten, der Notwendigkeit individualisierter Behandlungsoptionen sowie der Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs von patientenspezifischen Faktoren auch in Zukunft ein immer wichtigeres Thema werden und eine pharmakologische und therapeutische Herausforderung bleiben. Die neuesten Erkenntnisse zur Biologie metastatischer Brustkrebszellen, der Rolle des Immunsystems bei metastatischen Prozessen und den Signalwegen zwischen den Tumorzellen und der Mikroumgebung des Gehirns werden in Zukunft weitere Möglichkeiten auf diesem Gebiet eröffnen (Bailleux et al. 2021).

Die Forschung beim Mammakarzinom konzentriert sich oft auf die Behandlung und Prävention der Primärtumore. Über 90 % der krebsverursachten Todesfälle werden jedoch durch Metastasen verursacht, unter denen sich die Hirnmetastasen als besonders komplex in der Behandlung und Prognose darstellen, weshalb dieses Thema genauere Untersuchung verdient und erfordert (Mehlen and Puisieux 2006).

2 Literaturdiskussion

2.1 Das Mammakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

In den westlichen industrialisierten Ländern ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau: Jede achte erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. In jedem hundertsten Krankheitsfall ist ein Mann betroffen. In Deutschland gab es im Jahr 2019 71.900 Neuerkrankungen (Bray et al. 2018; *Brustkrebs, Mammakarzinom | DKG 2022*).

Ab dem 40. Lebensjahr steigt das Risiko einer Brustkrebserkrankung, um nach dem 70. Lebensjahr wieder abzusinken. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt in Deutschland bei 64 Jahren (Bray et al. 2018; *Krebs - Krebsarten 2022*). Damit ist das Alter neben dem Geschlecht der wichtigste Risikofaktor: 2016 waren 71,2 % aller in den USA an Brustkrebs verstorbenen Patientinnen zwischen 40 und 60 Jahre alt (Siegel et al. 2017). Trotz der verbesserten Therapiemöglichkeiten ist das Mammakarzinom an allen Krebssterbefällen die häufigste Todesursache der Frau (Robert Koch-Institut; *Krebs - Krebsarten 2022*). Man kann in den meisten Industrienationen mittlerweile von einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 80 % ausgehen (Sun et al. 2017).

2.1.2 Risikofaktoren

Das Risiko erhöhen sowohl hormonelle als auch hereditäre Faktoren. Eine frühe Menarche oder späte Menopause und damit ein langer Zeitraum, in dem der Organismus hormonell aktiv ist, gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Auch orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie (vor allem in der Postmenopause), ein hohes Alter bei erster Parität, sowie Nullparität zählen zu den wichtigen Risikofaktoren (*Mammakarzinom - AMBOSS 2022*; Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2017; Sun et al. 2017; *Mammakarzinom - AMBOSS 2022*). Darüber hinaus erhöhen Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas (Body Mass Index ≥ 30) sowie reduzierte körperliche Aktivität das Risiko der Erkrankung. Nachweislich geht eine Ernährung mit überwiegend gesättigten Fetten mit einer erhöhten Mortalität und einer schlechteren Prognose einher (Makarem et al. 2013; Brewer et al. 2017). Außerdem wird davon ausgegangen, dass Alkoholkonsum und Alkoholkonsum in Kombination mit Nikotin das Risiko einer Brustkrebserkrankung erhöhen (Knight et al. 2017). Zu einem erhöhten Risikoprofil, können zudem eine hohe mammographische Brustdichte sowie eine hohe Strahlenexposition, besonders in der Kindheit und Jugend beitragen (Robert Koch-Institut; *Mammakarzinom - AMBOSS 2022*).

Bei fast einem Viertel aller Mammakarzinome liegt ein familiärer Zusammenhang beziehungsweise eine positive Familienanamnese vor. Frauen, die eine Verwandte ersten Grades haben, die an Brustkrebs erkrankt ist, haben ein 1.75-fach höheres Risiko, selbst zu erkranken (Brewer et al. 2017). Als die wichtigsten Gene, die das Risiko an einer erblichen Form zu erkranken, erhöhen, sind die Tumorsuppressoren Breast Cancer associated gene 1 (BRCA1) und Breast Cancer associated gene 2 (BRCA2) auf Chromosom 17 und 13 bekannt. Sie sind in 5% aller Tumoren mutiert (Sun et al. 2017). Mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist darüber hinaus das NME1 Gen, das ebenfalls auf Chromosom 17 lokalisiert ist. Auch die Tumorsuppressorgene RB1 auf Chromosom 13, CDH1 auf Chromosom 16 und das Onkogen CCND1 auf Chromosom 11, das bei 50 % aller Tumore überexprimiert ist, sind mit dem Mammakarzinom assoziiert, um nur einige weitere Vertreter genomischer Faktoren zu nennen (Inoue and Fry 2015). Der wohl bekannteste Tumorsuppressor, das p53 Gen, ist in 30 % aller Mammakarzinome mutiert (Sun et al. 2017).

2.1.3 Pathologie

Je nachdem, in welchem Gewebe das Mammakarzinom seinen Ursprung nimmt, unterscheidet man duktale und lobuläre Neoplasien, genauer das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (NST), das in der überwiegenden Anzahl der Fälle vorliegt, und das invasiv lobuläre Karzinom. Weitere bedeutsame Angaben zur Histologie des Primärtumors sind der histologische Differenzierungsgrad („Grading“), die Multifokalität (Auftreten mehrerer Tumorherde in einem Quadranten) oder Multizentrität (Auftreten mehrerer Tumorherde in mehr als einem Quadranten), das Ki-67 Protein als Marker der Proliferation sowie der Hormonrezeptorstatus (HR) des Tumors (Riede 2001; Fischer 2014). Das Gradingssystem für invasive Mammakarzinome ist das von Elston und Ellis modifizierte Bloom-Richardson Grading, nach dem die Tumoren nach den Kriterien des Ausmaßes der Kernpleomorphien, Anteil tubulärer Strukturen und Mitosen in drei Stadien unterteilt werden (Elston and Ellis 1991):

- **G1:** Gut differenziert, geringer Malignitätsgrad
- **G2:** Mäßig differenziert, mäßiger Malignitätsgrad
- **G3:** Schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad

Auf den Rezeptorstatus des Tumors wird aufgrund der therapeutischen und prognostischen Bedeutung und wichtigen Rolle der Untersuchungen dieser Arbeit im Folgenden genauer eingegangen:

Hormonrezeptorstatus

Regelhaft wird im Rahmen der pathologischen Diagnostik der Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-Status des Tumors immunhistochemisch bestimmt. Definitionsgemäß liegt ein ER/PR-positiver Tumor bei $\geq 1\%$ ER- oder PR-positiver Tumorzellen vor. Bei einer hohen Dichte an ER und PR kann man von einem guten Ansprechen auf eine endokrine Therapie ausgehen (Fischer 2014).

HER2-Status

HER2 (auch ErbB-2, c-erbB2 oder HER2/neu) gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren und kodiert für eine transmembranäre Rezeptortyrosinkinase. Durch Amplifikation des Protoonkogens HER2 auf Chromosom 17 wird das Genprodukt, der Rezeptor, überexprimiert, was bei 15 % aller Mammakarzinome der Fall ist (Mills et al. 2020). Der HER2-positive Subtyp geht mit einem erhöhten Risiko der Fernmetastasierung einher (Begnami et al. 2011).

Einteilung nach molekularen Subtypen

Mittels Genexpressionsanalysen lassen sich Mammakarzinome in unterschiedliche sogenannte intrinsische Subtypen einteilen. Als praktikabler Ersatz werden nach Definition der St. Gallen Konferenz 2013 die Tumore in die folgenden fünf immunhistochemisch bestimmten Subtypen unterteilen, bei denen der Hormonrezeptorstatus, der HER2-Status und den Proliferationsmarker Ki-67 berücksichtigt werden (Goldhirsch et al. 2013):

- **Luminal A** = ER- und PR-positiv, HER2-negativ, Ki-67 niedrig ($<10\%$)
- **Luminal B** = ER-positiv, HER2-negativ und: PR-negativ oder Ki-67 hoch ($\geq 25\%$)
- **Luminal B** = ER-positiv, HER2-positiv
- **HER2** (non-luminal) = ER- und PR-negativ, HER2-positiv
- **Triple-negativ (TN)** = ER-, PR- und HER2-negativ

Nach den Subtypen, die aufgrund der Heterogenität, die sie abbilden, mit unterschiedlicher Prognose und Metastasierung einhergehen, werden die Therapiekonzepte ausgerichtet (Sperduto et al. 2013; van Mechelen et al. 2020; *Brustkrebs, Mammakarzinom | DKG 2022*). Die Möglichkeiten der therapeutischen Optionen sind beim Mammakarzinom aufgrund der heterogenen Biologie des Primarius, der Abhängigkeit der Erkrankung von hormonellen und individuellen Faktoren und des daher noch immer sehr schwer vorherzusagenden Verlaufs der Erkrankung sehr vielfältig. Sie erstrecken sich von alleiniger Operation (und Bestrahlung) in

frühen Stadien, über neoadjuvante und adjuvante Therapien, klassischer Chemotherapie bis hin zu Immuntherapien (*Mammakarzinom - AMBOSS 2022*).

2.1.4 Stadieneinteilung

Die am weitesten verbreitete Systematik zur Einteilung maligner Tumore ist die TNM-Klassifikation: Hier wird nach der Größe des Primarius (T), dem Lymphknotenbefall (N) und der Fernmetastasierung (M) unterteilt. Ein solches System dient sowohl der Therapieplanung wie auch zur Prognoseeinschätzung und Vergleichbarkeit von Therapieergebnissen. Hierzu wird das Klassifikationssystem in Stadien zusammengefasst (Brierley 2017). Die Stadieneinteilung wird regelmäßig aktualisiert, zuletzt wurde im Jahr 2017 von der *American Joint Commission of Cancer (AJCC)* und der *Union for International Cancer Control (UICC)* die achte Version veröffentlicht. Nach der AJCC gehen erstmals neben den rein anatomischen Charakteristika auch die oben aufgeführten molekularen biologischen Faktoren in die Systematik mit ein (Cserni et al. 2018). Tanaka et al. untersuchten die beiden Versionen mit der Frage, welche Einteilung eine bessere Aussage bezüglich der Prognose der Patientinnen erlaubt und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Berücksichtigung der molekularen Faktoren der rein anatomischen Einteilung überlegen ist (Tanaka et al. 2020). Da bezüglich der Therapiestrategien und Prognose an manchen Stellen dieser Arbeit die Stadieneinteilung aufgegriffen wird, soll hier ein vereinfachter Überblick über deren Systematik gegeben werden:

Stadium		TNM-Klassifikation	
0		Tis („in situ“), N0, M0	Carcinoma in situ
I	IA	T1, N0, M0	Tumorgröße ≤ 2cm
	IB	T0-1, pN1mi, M0	Tumorgröße ≤ 2cm und/oder Mikrometastasen
II	IIA	T0-1, N1, M0	Tumorgröße ≤ 2cm und Befall beweglicher axillärer Lymphknoten (Level I–II)
		T2, N0, M0	Tumorgröße 2- ≤ 5cm

	IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0	Tumorgröße 2 - ≤ 5cm und Befall beweglicher axillärer Lymphknoten (Levels I–II) Oder Tumorgröße > 5cm
III	IIIA	T0-2, N2, M0 T3, N1-2, M0	Tumorgröße 2 - ≤ 5cm und Befall fixierter axillärer Lymphknoten (Levels I–II)/ isolierter Befall ipsilateraler Lymphknoten der A. mammaria interna
	IIIB	T4, N0-2, M0	Tumor, der die Haut oder Brustwand infiltriert und/oder Lymphknoten Befall
	IIIC	jedes T, N3, M0	Tumor jeder Größe bei Befall supra- oder infraklavikulärer Lymphknoten (Level III)/ gleichzeitig Befall von axillären und A. mammaria Lymphknoten

IV		jedes T, jedes N, M1	Nachweis von Fernmetastasen
----	--	----------------------	-----------------------------

Tabelle 2.0: Stadien und TNM-Klassifikation Mammakarzinom (Brierley 2017; *Mammakarzinom - AMBOSS 2022*)

2.1.5 Metastasierung des Mammakarzinoms

Das metastasierte Mammakarzinom gilt trotz verbesserter Therapie und Diagnostik als nicht kurabel und damit als Ursache der brustkrebspezifischen Mortalität (van Mechelen et al. 2020). Es kann primär oder im Krankheitsverlauf sowohl zu lymphogener als auch hämatogener Streuung kommen. Am häufigsten auf hämatogenem Weg sind Knochen, Lunge, Gehirn und Leber betroffen. Seltener sind Ovarial- oder Milzmetastasen (*Mammakarzinom - AMBOSS 2022*). Ab dem Vorliegen eines Stadium II nach UICC (siehe Tabelle 2.0) wird auf Grundlage der aktuellen Leitlinie bei erhöhtem Metastasenrisiko ein Staging mit der Frage nach Skelett-, Lungen- und Lebermetastasen der Diagnostik angeschlossen. Eine weiterführende Diagnostik in anderen Tumorstadien ist vom klinischen Verdacht, der Tumorbiologie oder weiteren die Patientin betreffenden Faktoren abhängig (Onkologie).

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Fernmetastasierung beträgt nur 26 % (Peart 2017). Das mediane Überleben des metastasierten Mammakarzinoms liegt unabhängig von der primären Lokalisation oder dem molekularen Subtyp des Tumors bei 36 Monaten. Somit hat sich die Prognose in den letzten Jahren trotz verbesserter (neo-) adjuvanter Therapien für die Gruppe der metastasierten Patientinnen nicht deutlich verlängert hat (Cardoso et al. 2018). Nach van Mechelen et al. ist die Prognose bei dem Auftreten von Hirnmetastasen mit 13,9 Monaten am kürzesten (van Mechelen et al. 2020). Nach der Diagnose von Knochenmetastasen wird die mediane Überlebenszeit mit 48.4 Monaten angegeben und kann somit als prognostisch „beste“ Lokalisation angenommen werden (Darlix et al. 2019).

Das Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen ist vom molekularen Subtyp des Tumors und auch von der Vorbehandlung des Primärtumors abhängig, wie van Mechelen et al. in einer retrospektiven Studie von über 5972 Patienten in Belgien zeigen konnten: Patientinnen mit triple-negativen Tumoren oder HER2-positiven Tumoren ohne (neo)adjuvante Therapie mit Trastuzumab hatten demnach im Krankheitsverlauf das größte Risiko der Fernmetastasierung (van Mechelen et al. 2020). Auch Lim et al. berichten über das höhere Langzeitrisiko HER2-positiver Tumoren gegenüber den anderen intrinsischen Subtypen (Lim et al. 2017).

Aktuell spielen in der Erforschung personalisierter und gezielter Therapien die auf molekularer Ebene stattfindenden metastatischen Prozesse, ihre Determinanten und die Interaktion zwischen den Krebszellen und ihrem umgebenden Gewebe im Zielorgan die Hauptrolle

(Bailleux et al. 2021). Auch die Frage, ob man in Zukunft metastatische Prozesse diagnostizieren kann, bevor sie sich klinisch zeigen, wird untersucht: Der Anteil an im Blut zirkulierenden Tumorzellen (CTC) beispielsweise gilt als Risikofaktor einer Metastasierung (Allard et al. 2004; Kim 2021).

2.1.5.1 Prognostische Faktoren bei fernmetastasiertem Mammakarzinom

Den individuellen Krankheitsverlauf anhand einzelner Variablen vorherzusagen, bleibt aufgrund der Heterogenität der Erkrankung nahezu unmöglich. Für die bestmögliche Therapie der jeweiligen Patientin ist die Analyse und Identifikation von Faktoren, die eine Einschätzung der Überlebenszeit und des Krankheitsverlaufs erlauben, jedoch unerlässlich.

Die Untersuchung der Prognosefaktoren soll auch Thema dieser Arbeit sein, in der sie an einem Kollektiv von Patientinnen mit Hirnmetastasen untersucht und validiert werden. Daher wird an späterer Stelle auf die Prognosefaktoren eingegangen, die sich spezifisch auf die zerebrale Metastasierung beziehen (siehe Kapitel 2.3.2). Im Folgenden werden kurz die bekanntesten Prognosefaktoren und neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Prognose des fernmetastasierten Mammakarzinoms unabhängig von der Metastasenlokalisation thematisiert.

Als am besten validierte Faktoren, die mit einer längeren Überlebenszeit assoziiert sind, gelten ein langer progressionsfreier Krankheitsverlauf (>2 Jahre), die Abwesenheit von Gehirn- oder Organmetastasen und Östrogenrezeptorpositivität des Primärtumors (Regierer et al. 2014). Ein lokoregionäres Rezidiv des Karzinoms ist mit einer schlechteren Prognose der fernmetastasierten Erkrankung assoziiert (Lobbezoo et al. 2015). Auch das Alter, der Tumorgrad und sogar der Familienstand konnten als prognostische Einflussfaktoren identifiziert werden: Ein junges Alter der Patientin oder prämenopausaler Status bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms sowie ein geringer Differenzierungsgrad des Primarius sind mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert. Darüber hinaus zeigten verheiratete Patientinnen eine bessere Überlebenszeit, was die Bedeutung der emotionalen Unterstützung hervorhebt. Der Ehestatus zeigte auch in anderen Studien einen prognostischen Wert (Wang et al. 2019; Leone et al. 2017).

Im Jahr 2020 wurden in einer prospektiven Studie von Karihtala et al. verschiedene Merkmale des Tumors, wie Subtyp, Tumorgröße, Proliferationsindex und Differenzierungsgrad hinsichtlich eines Einflusses auf das Überleben untersucht: Als signifikante Prädiktoren mit dem stärksten Einfluss stellten sich ein positiver Nodalstatus bei Erstdiagnose und erneut der Östrogenrezeptorstatus, also der intrinsische Subtyp des Tumors, heraus (Karihtala et al. 2020). Die hohe Proliferationsaktivität der Tumorzellen, die mit dem Ki67 Marker angegeben

wird, stellte sich als unabhängiger Faktor einer schlechteren Prognose heraus. Problematisch sind hier die unklaren Grenzwerte in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“. Welcher Wert mit der höchsten Signifikanz verbunden ist, ist nach den Autoren Petrelli et al. nicht klar (Petrelli et al. 2015).

Eine in den letzten Jahren und Jahrzehnten deutlich verbesserte Prognose zeigen die Patientinnen mit Oligometastasierung. Als oligometastasiert gilt das Vorliegen von Metastasen, die entweder nur in einem Organ auftreten oder ein geringes Volumen mit geringer Größe oder Anzahl (1-5 Lokalisationen) haben (Cardoso et al. 2017). Nach konsensbasierter Empfehlung der *European School of Oncology Metastatic Breast* sollten diese Patientinnen mit dem Ziel einer Remission der Erkrankung aggressiver oder lokal-ablativ behandelt werden, was im palliativen Behandlungskonzept bei Erkrankungen im Stadium IV meist nicht üblich ist (Güth et al. 2019). Kobayashi et al. untersuchten, inwiefern sich das Langzeitüberleben in der Gruppe der Patientinnen mit oligometastasierter Erkrankung dank der Neuerungen therapeutischer Optionen verbessert hat. Es zeigte sich eine 10-Jahres-Überlebensrate von 59,2% und eine von 34,1% nach 20 Jahren. Die beste Prognose hatten die Patientinnen, bei denen die Metastasierung auf nur ein Organ beschränkt war (Kobayashi et al. 2012). Hypothesen zufolge lag diesen Ergebnissen zugrunde, dass oligometastasierte Karzinome eine weniger aggressive Tumorbilologie aufweisen (AISendi et al. 2021).

Eine weitere prognostische und diagnostische Bedeutung hat die im Blut zu detektierende zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) sowie die Untersuchung zirkulierender Tumorzellen (CTC). Madic et al. zeigten beispielsweise, dass Patientinnen mit triple-negativen Tumoren und einer erhöhten Konzentration an CTC im Blut eine signifikant schlechtere Überlebenszeit haben (Madic et al. 2015).

2.1.5.2 Therapie des fernmetastasierten Mammakarzinoms

Der Therapieansatz ist im Fall der Fernmetastasierung unabhängig von deren Lokalisation in der Regel ein palliativer. Die Therapieentscheidungen sind hier vom Einzelfall abhängig und sollten stets interdisziplinär diskutiert werden. Hier müssen neben dem Allgemeinzustand der Patientin die Therapien berücksichtigt werden, die die Patientin bereits vor der Diagnose der Metastasierung erhalten hat. Bei der Auswahl der Wirkstoffe spielt der Rezeptorstatus des Primärtumors eine entscheidende Rolle: HR-positive Patientinnen erhalten abhängig von ihrem Menopausenstatus eine endokrin-basierte Therapie. HER2-positive Patientinnen erhalten in der Erstlinientherapie eine duale Blockade dieses Rezeptors mit Trastuzumab und Pertuzumab (Onkologie).

Die Operation einzelner Metastasen oder andere lokal-ablative Therapien zeigten sich der Systemtherapie insgesamt nicht überlegen und sollten dementsprechend individuell und multidisziplinär diskutiert werden (Cardoso et al. 2017; Cardoso et al. 2018; Onkologie).

Chemotherapie:

Bei der Kosten-Nutzen-Abwägung der Gabe einer Chemotherapie steht die assoziierte Toxizität und deren Folgen für die Patientin im Vordergrund der Entscheidung stehen. Die möglichen Nebenwirkungen gilt es, ebenso wie den Therapieerfolg, engmaschig zu überwachen. Hinsichtlich der verwendeten Wirkstoffe gibt es keine einheitlichen Therapiestrategien. Sie richten sich unter anderem nach den vorherigen Therapien und den Komorbiditäten der Patientin. Die Wirkstoffe, die zur Monotherapie und bei Progression der Erkrankung auch in Kombination gegeben werden können, sind Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (diese gibt es mittlerweile auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinverbindungen, Taxane und Vinorelbin. Aufgrund des fehlenden positiven Effektes auf das Gesamtüberleben und der erhöhten Toxizität einer Polychemotherapie, wird die Monotherapie empfohlen (Dear et al. 2013). Bei sehr raschem Fortschreiten des Tumorleidens kann eine Polychemotherapie oder die Kombination aus Bevacizumab, einem zielgerichteten Wirkstoff, der den Vascular Epidermal Growth Factor (VEGF) inhibiert, und Paclitaxel oder Capecitabin verabreicht werden. Diese Therapie verlängert zwar nicht das Gesamtüberleben, jedoch das progressionsfreie Intervall (Zielinski et al. 2016).

Hormonrezeptor-positives und HER2-negatives Mammakarzinom:

Prä- und perimenopausale Patientinnen erhalten eine zielgerichtete Therapie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion mit Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6 Inhibitoren). Kombiniert wird diese Therapie mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (z.B. Letrozol oder Anastrozol) oder Fulvestrant. Auch die Kombination eines Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Analogons mit Tamoxifen, einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant ist, abhängig von den Vortherapien, möglich (Onkologie).

Patientinnen in der Postmenopause sollen in der Erstlinientherapie ebenfalls die Kombination aus einem Aromatasehemmer, Fulvestrant und einem CDK 4/6 Inhibitor erhalten, insofern sie für diese Wirkstoffe noch therapienaiv sind. Fulvestrant wirkt als Antiöstrogen sowie Regulator der Östrogenrezeptordichte. Wenn die genannten Wirkstoffe bereits eingesetzt wurden, wird eine Therapie mit Exemestan und Everolimus, einem mTOR-Inhibitor, empfohlen. Als weitere Möglichkeiten stehen der Wechsel der Gruppe des Aromatasehemmers, Antiöstrogene und - bei Nachweis einer PI3KA-Mutation- Alpelisib zur Verfügung. Die Kombination aus einer Chemotherapie und einer endokrinen Therapie wird aufgrund der erhöhten Toxizität und vergleichbarem Überleben nicht empfohlen (Dear et al. 2013; Onkologie).

HER2-positives Mammakarzinom

Bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren sollte in der Erstlinie für die Behandlung der fernmetastasierten Erkrankung die duale Blockade mit Trastuzumab und Pertuzumab in Kombination mit einem taxanbasierten Chemotherapeutikum erfolgen (Giordano et al. 2014). Für die Zweitlinientherapie kann das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan (T-DX) eingesetzt werden, das sich als effektiver als der bisherige Zweitlinienstandard Trastuzumab-Ematansin (T-DM1) erwies (Onkologie). Eine weitere Option ist die Kombination aus dem Tyrosinkinaseinhibitor Tucatinib mit Trastuzumab und Capecitabin (Murthy et al. 2020).

Triple-negatives Mammakarzinom:

Sowohl die Hormonrezeptoren wie auch der HER2-Rezeptor fehlen beim triple-negativen Subtyp als mögliche Angriffspunkte zielgerichteter Therapien, weswegen die Chemotherapeutika im Mittelpunkt der Behandlungsoptionen stehen. Als signifikant das Überleben verbessernd stellte sich in verschiedenen Studien der Einsatz neoadjuvanter Therapien heraus -im Stadium IV der Erkrankung existieren jedoch keine einheitlichen Therapiestrategien (Yin et al. 2020). Innerhalb der Gruppe der triple-negativen Tumoren existiert eine große genetische Heterogenität, die das schwer vorherzusagende Ansprechen der Tumoren auf die Wirkstoffe erklärt, wie Lehmann et al. bereits 2011 herausfanden (Lehmann et al. 2011). Die Genexpressionsanalysen zur Subtypisierung der triple-negativen Tumoren wurde in den folgenden Jahren fortgesetzt (Liu et al. 2016). Die Fortschritte in der Charakterisierung dieser Tumorgruppe und Studien zu den Möglichkeiten zielgerichteter Therapien und Immuntherapien sollen in Zukunft zur Etablierung neuer Therapiestrategien des triple-negativen fernmetastasierten Mammakarzinoms beitragen (Adams et al. 2020; Yin et al. 2020).

Immuntherapie:

Der Einsatz der sogenannten Checkpointinhibitoren, den monoklonalen Antikörpern gegen den Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4) Rezeptor oder das Programmed cell death protein 1 (PD 1) beziehungsweise den Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) Rezeptor hat, anders als bei zahlreichen anderen Tumorentitäten, beim Mammakarzinom zunächst nicht an Bedeutung zugenommen. Dies war der Tatsache geschuldet, dass die Immunogenität der Mammakarzinome als zu gering für das Ansprechen auf eine solche Therapie eingeschätzt wurde (Bailleux et al. 2021). Diese Annahme änderte sich in den letzten Jahren, zumindest bezüglich HER2-positiven, HR-negativen und triple-negativen Tumoren, in denen eine erhöhte T-Lymphozyteninfiltration nachgewiesen werden konnte (Loi et al. 2013). Da triple-negative Tumore mit 20 % die höchste Inzidenz der T-Lymphozyteninfiltration

aufweisen, konzentrieren sich die Studien zur Wirkung der Checkpointinhibitoren meist auf diesen Subtyp. Die beste klinische Effektivität zeigte sich hier vor allem bei der Kombination aus Immun- und Chemotherapie: Bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigte die Kombination aus Atezolizumab und Nab-Paclitaxel eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ohne negative Beeinträchtigung der Lebensqualität (Schid et al. 2019) (Adams et al. 2020). Chemotherapie kombiniert mit Pembrolizumab führte bei PD-L1 positiven Patientinnen ebenfalls zu verbessertem Überleben (Cortes et al. 2022). In der KEYNOTE Studie zeigte Pembrolizumab in der Zweit- oder Folgelinientherapie dagegen im Vergleich mit Chemotherapie keinen signifikanten Effekt auf das Überleben (Winer et al. 2021).

Trotz der mittlerweile großen Anzahl an Wirkstoffen, die zur Therapie des Mammakarzinoms zur Verfügung stehen, bleibt die Therapie der fernmetastasierten Erkrankung und hier im Besonderen das Vorhersagen des individuellen Therapieerfolgs eine Herausforderung und das Therapieziel ein palliatives. Nachgewiesen ist, dass die Wirkstoffe, die auf die Biologie des Primärtumors ausgelegt sind, bei metastasierter Erkrankung oft einen unzureichenden Effekt haben. Dies schreibt man unter anderem der Tatsache zu, dass sich Tumorzellen mit der Fähigkeit zur Metastasierung auf molekularer Ebene von anderen Tumorzellen unterscheiden. Diese Heterogenität erschwert die Wirksamkeit der Systemtherapien (Disibio and French 2008). Die in den letzten Jahren dank neuer Technologien genauer untersuchten Schritte der metastatischen Ausbreitung einer Tumorzelle sowie die zelluläre und genetische Ausstattung, die sie dafür besitzen muss, rücken hinsichtlich Prognose und Therapiemöglichkeiten in das Zentrum der Aufmerksamkeit (Bailleux et al. 2021).

2.2 Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Zwischen 6 und 14 % aller bösartigen Neubildungen metastasieren in das zentrale Nervensystem. Hirnmetastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumore, sie kommen 3-10mal häufiger als Primärtumore des Gehirns vor (Lowery and Yu 2017). Unter allen Krebserkrankungen tritt die Hirnmetastasierung bei Lungenkrebs (50-60%), Brustkrebs (15-20%) und malignen Melanomen (5-10 %) am häufigsten auf (Soffiatti et al. 2017; Deutsche Gesellschaft für et al. 2022). Nach Diagnose des Primärtumors vergehen beim Mammakarzinom bis zur Diagnose der zerebralen Metastasierung durchschnittlich 41 Monate. Beim Lungenkrebs sind es vergleichsweise 4.5 Monate (Sperduto et al. 2013).

Das Risiko, HM im Verlauf der metastasierten Erkrankung zu entwickeln, wurde nach Quellen des letzten Jahrzehnts mit 10-16%, inzwischen mit bis zu 30% angegeben (Lin 2013; Mills et

al. 2020). Die Inzidenz von HM bei Mammakarzinompatientinnen wird mit 5-20%, nach Autopsiestudien sogar mit 30-50% angegeben (Rostami et al. 2016; Tabouret et al. 2012).

2.2.1 Pathogenese der zerebralen Metastasierung

Um Metastasen bilden zu können, müssen Tumorzellen die Fähigkeit haben, sich aus dem Ursprungsgewebe zu lösen und in den Blutstrom (oder auch die Lymphbahnen) zu gelangen. Anschließend verlassen sie das Gefäßsystem über Extravasation und die Zelle invadiert das für sie bestimmte Zielorgan der Fernmetastasierung. In diesem muss sie sich versorgen und gegen das Umgebungsgewebe wie auch das Immunsystem verteidigen können. Hier wachsen und vermehren sich die Krebszellen zu Zellverbänden, Kolonien und Metastasen. Entscheidend für dieses Wachstum und somit ein die Metastasierung limitierender Faktor ist der Anschluss des Tumors an die Blutgefäße des jeweiligen Organs sowie die tumoreigene Angiogenese (Langley and Fidler 2013; Bailleux et al. 2021). Für alle diese Schritte besitzen Zellen verschiedener Tumorentitäten ebenso unterschiedliche auf die Zielorgane der Metastasierung spezialisierte molekulare Ausstattungen, man spricht von einem Organotropismus. So kommen bei Patientinnen mit Mammakarzinom und zerebraler Metastasierung gehäuft Metastasen in der hinteren Schädelgrube, also Kleinhirnmetastasen, vor (Laakmann et al. 2016b; Schroeder et al. 2020).

Verschiedene dieser molekularen Faktoren wurden in metastatischen Brustkrebszellen mit der Fähigkeit zur zerebralen Metastasierung identifiziert: Ein bekanntes proteolytisches Enzym ist die Protease Cathepsin S, die den Zellen das Durchbrechen des Endothels der Blutgefäße und später auch der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht (Kreiseder et al. 2013; Sevenich et al. 2014). Von entscheidender Bedeutung für die Extravasation sind sowohl Makrophagen wie auch der Vascular Epidermal Growth Factor (VEGF) (Qian et al. 2011). Die Zellen müssen, um in das zentrale Nervensystem zu gelangen, in der Lage sein, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Diese wird aus Neuronen, Perizyten, Astrozyten und zu einer perivaskulären Einheit geschlossenen Endothelzellen gebildet (Saunders et al. 2012). Für die Extravasation durch diese Barriere entscheidende molekulare Faktoren der Brustkrebszellen, die von Bos et al. untersucht wurden, sind die Cyclooxygenase 2 (COX 2), der Endothelial Growth Factor (EGF) Ligand HB-EGF und die Expression der ST6-alpha-N-acetylneuraminyl-2,3-beta-galactosyl-1,3-N-acetylgalactosaminide-alpha2,6-sialyltransferase5 (ST6GALNAC5): Die COX 2 erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Barriere. Sie scheint mit dieser Funktion auch dazu beizutragen, dass maligne Zellen aus dem Hirnparenchym in den zerebrospinalen Raum und damit in den Liquor gelangen. COX 2 trägt so zu einem erhöhten Risiko metastatischer Rezidive und Meningeosis carcinomatosa bei (Allen et al. 2014). HB-EGF aktiviert autokrin den Epidermal Like Growth Factor Receptor (EGFR), der die Invasivität des Tumorwachstums steigert. ST6GALNAC5 erhöht die Adhäsion an mikrovaskulären Strukturen (Bos et al. 2009).

Der entscheidende Faktor für die Angiogenese, der zugleich die Permeabilität der Endothelien beeinflusst, ist der VEGF (Fan et al. 2011). Der Faktor steigert zudem die intrazelluläre Adhäsion und die Formation der Tumorzellen zu Metastasen. Der VEGF ist somit entscheidend für die Pathogenese der HM und eine wichtige Zielstruktur der Systemtherapie mit dem Antikörper Bevacizumab (Yano et al. 2000; Kim et al. 2004).

Auch die Interaktionen zwischen Tumorzellen, Zellen des Gehirnparenchyms und der extrazellulären Matrix tragen maßgeblich dazu bei, dass die malignen Zellen Botenstoffe der Endothelien und Astrozyten für ihr eigenes Wachstum nutzen können. Beispielsweise schützen sich Brustkrebszellen, die in das Gehirn metastasieren können, mit der Protease Serpin vor der Apoptoseinduktion durch die Astrozyten (Valiente et al. 2014). Auch können direkte Kontakte über sogenannte Jagged Notch Signalwege zwischen Tumorzellen, Astrozyten und Gliazellen zu einer erhöhten Invasivität beitragen (Chen et al. 2016). Die inflammatorischen Reaktionen, die die Tumorzellen im Gewebe auslösen und die inflammatorischen Zytokine, die von den Astrozyten ausgeschüttet werden (z.B. IL-6, IL-1 β , TNF α), können darüber hinaus das Metastasenwachstum beschleunigen und die Resistenz der Zellen weiter erhöhen (Seike et al. 2011).

Die Einzigartigkeit dieser Tumorumgebung, der Schutz vor Angriffen durch das Immunsystem durch die Blut-Hirn-Schranke sowie die fehlende lymphatische Vaskularisierung des Gehirns ist vor allem bei der Frage der Wirksamkeit und Weiterentwicklung systemischer Therapien eine Herausforderung (Bailleux et al. 2021).

2.2.2 Risikofaktoren für zerebraler Metastasierung bei Patientinnen mit Mammakarzinom

In einer Metaanalyse von Kuksis et al. wurde die Inzidenz von Hirnmetastasen bei metastasiertem Mammakarzinom und die damit assoziierten Risikofaktoren untersucht: Ein erhöhtes Risiko, HM zu entwickeln haben demnach Patientinnen mit HER2-positiven oder triple-negativen Tumoren, bei denen davon ausgegangen wird, dass jeweils bei einer von drei Patientinnen Hirnmetastasen im Krankheitsverlauf diagnostiziert werden (Kuksis et al. 2021). Auch junges Alter der Betroffenen, ein schlecht differenzierter Primärtumor und Befall der axillären Lymphknoten sind mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit zerebraler Metastasierung assoziiert (Darlix et al. 2019; Kuksis et al. 2021). Die Metaanalyse von Kuksis et al. und auch andere Arbeiten werfen die Frage auf, ob man für die „Hochrisikogruppen“, - also Patientinnen mit HER2-positiven oder triple-negativem metastasiertem Mammakarzinomen – ein Screening auf HM einführen sollte. Bisher zeigte sich jedoch keine Evidenz für einen Überlebensvorteil der Patientinnen, bei denen ein Screening im Rahmen klinischer Studien durchgeführt wurde (Cardoso et al. 2018; Cardoso et al. 2017). Stattdessen ist eine besonders engmaschige klinische Überwachung von großer Bedeutung.

Die wichtigsten Risikofaktoren sind bei zusammenfassender Betrachtung der Literatur ein junges Alter von unter 50 Jahren bei Erstdiagnose des Primarius, Nicht-Luminal A Tumoren, Tumoren mit einer Größe von > 2 cm, Patientinnen in schlechtem Allgemeinzustand und zwei oder mehr extrakranielle Metastasenlokalisationen (Kuba et al. 2014; Laakmann et al. 2016a; Leone et al. 2017; Darlix et al. 2019). Auch ein positiver Lymphknotenstatus und eine Lungenmetastasierung gelten bezüglich der Entwicklung von HM als risikosteigernd (Begnami et al. 2011).

2.2.3 Klinik zerebraler Metastasen

Aktuell erfolgt die Diagnose der Hirnmetastasen meist im Anschluss an neu aufgetretene neurologische Symptome wie Kopfschmerzen (50%), Schwindel, Sehstörungen, motorische oder sensible Ausfallerscheinungen und/oder kognitive Einschränkungen (Thulin et al. 2020). In der Arbeit von Darlix et al. wurde in 70,7 % der Fälle eine Diagnostik aufgrund neu aufgetretener Symptome durchgeführt, 29,3 % der Patientinnen waren asymptomatisch (Darlix et al. 2019). Die Symptome sind abhängig von der Lokalisation der Hirnmetastasen sowie ihrer Größe. Bei großem Durchmesser der Metastase oder durch ein die Metastase umgebendes Ödem führt der raumfordernde Prozess zu erhöhtem intrakraniellen Druck, der sich oft in Form von Schwindel, Übelkeit und Erbrechen äußert (Mills et al. 2020; Umm 2022). Sowohl zur Verbesserung der Symptomatik wie auch zur Verbesserung der Prognose sollte eine schnelle und gezielte Diagnostik angestrebt werden, was sich in der klinischen Praxis nicht immer umsetzen lässt (Martin et al. 2017). Die Problematik liegt hier vor allem darin, dass neurologische Symptome eine der Hauptursachen der Konsultation onkologischer Patientinnen sind; sie können nicht nur die Folge zerebraler Metastasen, sondern auch Nebenwirkung einer Chemotherapie oder Bestrahlung sein (Cacho-Díaz et al. 2018).

Als Risikofaktoren beziehungsweise möglicher Hinweis für eine zentrale Metastasierung bei Mammakarzinompatientinnen, die sich mit neurologischen Symptomen vorstellen, wurden von Cacho-Díaz et al. das simultane Auftreten von mehr als einem neurologischen Symptom, junges Alter der Betroffenen, Vorhandensein extrakranieller Metastasen und ein HER2-positiver Rezeptorstatus identifiziert. Die neurologischen Symptome, auf die Ärztinnen verstärkt achten sollten, weil sie nach Cacho-Díaz et al. häufiger mit HM assoziiert sind als andere, sind starke Kopfschmerzen, Ataxie, visuelle Beschwerden, ein veränderter mentaler Status und fokale Anfälle (Cacho-Díaz et al. 2020).

Im Kontrast dazu wurden von Laakmann et al. die Charakteristika von Patientinnen mit asymptomatischer Hirnmetastasierung untersucht. Bezüglich der Frage eines Screenings auf HM bei Mammakarzinompatientinnen, ist hier die Überlebensanalyse der Patientinnen besonders interessant: Es zeigte sich, dass asymptomatische Patientinnen ein besseres Therapieoutcome und eine längere Gesamtüberlebenszeit bei gleichzeitig weniger intensiver

Therapie der HM haben. Dieser Einflussfaktor galt unabhängig davon, ob die Patientinnen noch weitere extrakranielle Metastasenlokalisationen aufwiesen. Der Effekt war hier am stärksten in der Gruppe der HER2-positiven. Nach diesen Ergebnissen wäre die Detektion der Metastasen bereits vor und nicht wegen des Auftretens einer Symptomatik wünschenswert (Laakmann et al. 2020).

2.2.4 Prognosefaktoren zerebraler Metastasen bei Mammakarzinompatientinnen

Intrinsischer Subtyp

Darlix et al. untersuchten retrospektiv die Daten von 4118 Brustkrebspatientinnen mit zerebraler Metastasierung. Hier wurden im Hinblick auf den Krankheitsverlauf und das Überleben der Patientinnen, wie in dieser Arbeit, die Bedeutung verschiedener Prognosefaktoren untersucht, von denen einer besonders herausstach: Der molekulare Subtyp des Primarius zeigte, wie auch in den Datenanalysen auf Basis der BMBC, einen starken unabhängigen Einfluss auf die Prognose: Patientinnen mit triple-negativem Subtyp hatten eine mediane Überlebenszeit von nur 4,4 Monaten, die mit Hormonrezeptor positivem Subtyp von 7,1 Monaten. Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren überlebten die Diagnose im median 13,1 Monate. Die längste Gesamtüberlebenszeit zeigten die Patientinnen, bei denen eine Positivität aller Rezeptoren nachgewiesen wurde, sie lag bei 18,9 Monaten (Darlix et al. 2019). Der intrinsische Subtyp des Mammakarzinoms wurde im Jahr 2012 in den brustkrebsspezifischen Prognosescore von Sperduto et al. aufgenommen. Die Autoren wiesen den signifikanten prognostischen Einfluss der Hormonrezeptor-Positivität ($p = 0.0002$) und des HER2 Rezeptors ($p < 0,0001$) unabhängig voneinander sowie den Einfluss der Positivität sowohl für HER2 wie auch für die Hormonrezeptoren ($p = 0,027$) nach. Patientinnen mit basal like, also triple-negativen Tumoren, hatten die schlechteste Prognose im Vergleich zu den anderen drei Subgruppen (Sperduto et al. 2012a).

Nach diesen Erkenntnissen untersuchten Sperduto et al. die Bedeutung der intrinsischen Subtypen genauer: Hier zeigte sich, dass auch der Zeitraum zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der Hirnmetastasen nicht wie angenommen einen eigenen prognostischen Einfluss hat, sondern dass das zeitliche Intervall vielmehr abhängig vom intrinsischen Subtyp des Tumors ist (mit $p < 0.01$). Bei Patientinnen mit triple-negativem oder HER2-positivem Rezeptorstatus war das Zeitintervall zwischen der Diagnose des Primarius und der zerebralen Metastasierung am kürzesten, es wurde für die Gruppe der triple-negativen Tumoren mit 27,5 Monaten angegeben (Sperduto et al. 2013).

Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen

2021 berichteten Zimmermann et al. von einem positiven Einfluss von jungem Alter auf das Überleben der Patientinnen mit zerebraler Metastasierung. In der Studie von Leone et al. war in der multivariaten Analyse ein höheres Lebensalter mit einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert (Leone et al. 2017; Zimmerman et al. 2021). Auch Riecke et al. beobachteten ein signifikant schlechteres Überleben von Patientinnen, die älter waren als 60 Jahre. In dieser Gruppe lag das mediane Überleben bei 5 Monaten, während es in der Gruppe der unter 60-Jährigen im median bei 11,3 Monaten lag (HR: 1.53 95%-KI: 1.3–1.77, $p < 0.001$) (Riecke et al. 2021; Zimmerman et al. 2021). Im Gegensatz dazu war sowohl bei der Validierung der Prognosefaktoren durch Sperduto et al. wie auch in der Studie von Witzel et al. ein junges Alter der Patientinnen mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Daher gilt das Lebensalter von >60 Jahren als ein Faktor, der nach dem GPA Index mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist (Witzel et al. 2018; Sperduto et al. 2020; *GPA Index 2022*).

Karnofsky Performance Status

Wichtiger als das Alter ist die prognostische Bedeutung des Allgemeinzustandes der Patientin, der in der Onkologie und den hier untersuchten Prognosecores mit dem Karnofsky Index erfasst wird, der 1949 von David A. Karnofsky publiziert wurde. Er nimmt je nach den körperlichen und sozialen Einschränkungen der Aktivität des Patienten Werte zwischen 0 und 100 % an.

Die Bewertung erfolgt in 10er Schritten (*Medistat: Karnofsky-Index 2022*):

100% keinerlei Beschwerden oder Anzeichen der Krankheit

90% minimale Symptome, normale Aktivität

80% Symptome erkennbar, Aktivitäten unter Anstrengung möglich

70% deutliche Symptome, Selbstversorgung möglich, Arbeit und Aktivität nicht

60% Hilfestellung erforderlich, Selbständigkeit noch weitestgehend vorhanden

50% Regelmäßige Hilfestellung und medizinische Versorgung erforderlich

40% Behindertenstatus, qualifizierte Hilfe erforderlich

30% Schwerbehindertenstatus, Hospitalisation

20% schwerstkrank, intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich

10% moribund, schnelle und unaufhaltbare Verschlechterung

0% Tod

Performance Status nach WHO-ECOG

In den für die Datenerhebung genutzten Tumorboards wird zum überwiegenden Teil nicht der vorgestellte Karnofsky Index, sondern der *World Health Organization (WHO)- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (auch WHO- oder Zubrod-Index) zur Beschreibung des Performancestatus der Patientinnen verwendet, weshalb im Folgenden eine Definition zur Übertragung der beiden Indices aufeinander zu finden ist. Diese beruht darauf, dass die stärkste Korrelation im Bereich eines Karnofsky Index von 60-70 % auf die Gruppe derer mit ECOG 2 gefunden wurde. Dieser Bereich gilt auch in den prognostischen Scores und der Deskription von Patientinnenkollektiven meist als Grenze für die Aufteilung der Patientinnen in solche mit gutem und solche in schlechtem Allgemeinzustand (Ma et al. 2010; Fischer 2014).

Karnofsky Index (%)	ECOG-Index	Beschreibung
100	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90		Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70		Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60	2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50		Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40	3	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30		Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.

20	4	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10		Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0	5	Tod

Tabelle 4.9: ECOG und Karnofsky Performance Status (Ma et al. 2010)

Patientinnen, die bei der Diagnose der zerebralen Metastasen in besserem bzw. durch die Erkrankung kaum beeinträchtigtem Allgemeinzustand waren, zeigten in allen größeren Studien zur Identifikation von prognostischen Faktoren eine signifikant bessere Überlebenszeit. Dieser Effekt konnte meist unabhängig von weiteren Einflussfaktoren der Prognose beobachtet werden (Witzel et al. 2018; Darlix et al. 2019; Riecke et al. 2021). Ein Karnofsky Index von 60% oder darunter gilt dagegen als negativer prognostischer Faktor. Das zeigten unter anderem alle Analysen von Sperduto et al. seit der Prognosescore Graded Prognostic Assessment (GPA) im Jahr 2008 etabliert wurde (Sperduto et al. 2008; Sperduto et al. 2012b; Sperduto et al. 2020). Auch in einer jüngeren Studie von Freeman et al. konnte die Bedeutung eines schlechten Allgemeinzustandes und hier insbesondere die Bedeutung der Grenze bei 60 % bewiesen werden: Hier zeigte sich in der multivariablen Analyse die Variable Karnofsky Index $\leq 60\%$ oder $>60\%$ sogar als einziger signifikanter Einflussfaktor auf das progressionsfreie Überleben (HR: 2.95, 95% KI: 1.55-5.58). Die Patientinnen in besserem Allgemeinzustand waren signifikant häufiger bei Diagnose der zerebralen Metastasierung asymptomatisch, sie waren häufiger unter 60 Jahre alt, hatten häufiger Lungenmetastasen und wurden häufiger mit stereotaktischer Strahlentherapie behandelt als die Gruppe der Patientinnen mit einem KPS $\leq 60\%$ (Freeman et al. 2022). Zimmermann et al. zeigten ebenfalls, dass eine hohe Anzahl an Komorbiditäten, die sich im beeinträchtigten Allgemeinzustand und somit dem Karnofsky Index widerspiegelt, mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (Zimmerman et al. 2021).

Extrakranielle Fernmetastasen

Das Vorhandensein extrakranieller Metastasen gilt als gesicherter Faktor, der mit einer schlechten Prognose der Patientinnen assoziiert ist. Seine Bedeutung wurde 2020 erneut validiert (Sperduto et al. 2020). Auch in der Analyse von Witzel et al. hatten Patientinnen mit extrakraniellen Metastasen eine kürzere mediane Überlebenszeit von 6,7 Monaten im Vergleich zu 10,8 Monaten bei denjenigen ohne Nachweis extrakranieller Metastasen (Witzel et al. 2018). Wiederholt finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass das Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen einen prognostischen Einfluss auf das Überleben von Mammakarzinompatientinnen mit Hirnmetastasen hat (Leone et al. 2017; Freeman et al.

2022). In der Analyse von Freeman et al. waren Lebermetastasen neben dem Subtyp sogar der einzige Faktor mit einem unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patientinnen. So war das Vorhandensein von Lebermetastasen mit einer signifikant schlechteren Überlebenszeit assoziiert (HR: 1.95, 95% KI: 1.06-3.60) (Freeman et al. 2022). Die Metastasenlokalisierung wird jedoch in keinem Prognosescore als unabhängige Variable angenommen. Lediglich das Vorhandensein oder die Abwesenheit von extrazerebralen Fernmetastasen konnte in größeren Kollektiven einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigen.

Anzahl, Lokalisation und Größe der Hirnmetastasen

Das Auftreten singulärer Hirnmetastasen gilt als Faktor, der mit einer längeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert ist (Subbiah et al. 2015). Bei Auftreten von mehr als einer zentralen Metastasenlokalisierung wird nach Sperduto et al. von einer schlechteren Prognose der Patientin ausgegangen (Sperduto et al. 2020; *GPA Index* 2022). Auch das radiologische Muster der zerebralen Metastasierung zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patientinnen, wie Laakmann et al. herausfanden, wobei es maßgeblich vom Subtyp des Primarius sowie den Vortherapien beeinflusst wird: Patientinnen mit leptomeningealer Erkrankung oder Metastasen im Okzipitallappen zeigten ein kürzeres Gesamtüberleben. Eine Vortherapie mit Trastuzumab und demzufolge ein positiver HER2-Status sowie auch ein positiver Hormonrezeptorstatus bedingen eine geringere Anzahl an Metastasen und folglich eine bessere Prognose (Yau et al. 2006). HER2-positive Patientinnen hatten nach den Analysen von Laakmann et al. häufiger zerebrale HM als HER2-negative Patientinnen, während triple-negative Tumore mit gehäuftem Auftreten von leptomeningealer Metastasierung assoziiert waren (Laakmann et al. 2016b).

Weitere Prognosefaktoren

Eine neuere Erkenntnis der Autorinnen Zimmermann et al. ist der Versicherungsstatus der Patientin, der als prognostischer Faktor identifiziert wurde. Auch die Herkunft der Patientin zeigte einen prognostischen Einfluss: hispanische Patientinnen hatten im untersuchten Kollektiv ein signifikant besseres Überleben. Der Einfluss der Ethnie konnte in vorherigen Studien, wie der Metaanalyse von Rostami et al. dagegen nicht gezeigt werden (Rostami et al. 2016; Zimmerman et al. 2021).

Auch bezüglich molekularer Faktoren, die Einfluss auf die Prognose nehmen, sind in der jüngsten Vergangenheit Erkenntnisse hinzugekommen: Chang et al. veröffentlichten 2020 eine Studie, in der gezeigt wurde, dass eine Überexpression des YTHDF3 Gens, das für das YTH N6-Methyladenosin RNA bindende Protein codiert, mit einem erhöhten Risiko der

Hirnmetastasierung bei Mammakarzinompatientinnen und mit einem verkürzten Hirnmetastasen freien Intervall assoziiert ist (Chang et al. 2020). Ein weiterer molekularer Faktor, der mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden konnte, ist eine erhöhte Mutationsrate im Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gen (Xie et al. 2020).

2.2.5 Prognosescores für Patientinnen mit Mammakarzinom und zerebraler Metastasierung

Um das Überleben der Patientinnen mit HM einschätzen zu können und daran die Therapiestrategien anzupassen, wurden auf Grundlage einiger der vorgestellten prognostischen Faktoren verschiedene Klassifizierungssysteme etabliert. Diese ermöglichen, die Patientinnen nach ihrer Prognose in Gruppen zu unterteilen und sie gemäß dieser Unterteilung verschiedenen Therapiestrategien zuführen zu können:

Recursive Partitioning Analysis (RPA)

Der erste, in den 1990er Jahren von der *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) entwickelte Prognosescore wurde mittels Recursive Partitioning Analysis (RPA) System ermittelt. Nach diesem werden die Patientinnen in drei Prognosegruppen aufgeteilt. Zunächst wurde er nur an Patienten mit Lungenkarzinom und zerebraler Metastasierung getestet, später wurde seine Validierung auf Tumorpatienten verschiedener Entitäten ausgeweitet (Gaspar et al. 1997). Nach der letzten Neuerung durch Yamamoto et al. im Jahr 2012 unterscheiden sich die Prognosegruppen wie folgt auf: Gruppe I schließt nur Patientinnen ein, die jünger sind als 65 Jahre und bei denen eine kontrollierte systemische Erkrankung ohne Fernmetastasierung vorliegt. Darüber hinaus ist eine Voraussetzung das Vorhandensein eines Karnofsky Index von mindestens 70%. In Gruppe III werden Patientinnen in schlechterem Allgemeinzustand (Karnofsky Performancestatus unter 70 %) eingeschlossen. Die Gruppe II, auf die die Kriterien der Gruppe I und der Gruppe III nicht zutreffen, die aber den größten Anteil an Patientinnen ausmacht, wird nach Yamamoto et al. erneut in drei Subgruppen eines eigenen Scoring System unterteilt (Yamamoto et al. 2012).

RPA Gruppe	Karnofsky Index	Alter	Extrakranielle Metastasierung
I	≥70%	>65 Jahre	nein
II		Weder die Merkmale der Gruppe I noch die der Gruppe III treffen zu	
III	< 70 %	-	-

Tabelle 2.1: RPA nach Gaspar (Gaspar et al. 1997)

Für die Subklassifikation der Gruppe II des RPA nach Yamamoto et al. wird der genaue Karnofsky Index (70-80% oder 90-100%), die Tumoranzahl (singuläre oder multiple HM) und das Vorhandensein extrakranieller Metastasen erfasst (Yamamoto et al. 2012). Nach dieser Neuerung ähnelt die Einteilung der des im nächsten Kapitel vorgestellten Graded Prognostic Assessment Score (GPA). Für die folgenden Merkmale wird für Patientinnen der RPA Gruppe II jeweils 0 oder 1 Punkt vergeben: Karnofsky Performance Status von 90-100 % (kein Punkt) oder 70-80 % (1 Punkt), singuläre HM (kein Punkt) oder multiple HM (1 Punkt), kontrollierter (kein Punkt) oder unkontrollierter Primärtumor (1 Punkt) und Vorhandensein extrakranieller Metastasen (1 Punkt). Dementsprechend kann eine Patientin einen Score von maximal vier Punkten haben. Gemäß der Punktzahl, die sich aus diesen prognostischen Einflussfaktoren ergibt, werden die Patientinnen in die Subgruppen II a, II b und II c unterteilt. Es ergaben sich folgende geschätzte Überlebenszeiten für die Subgruppen:

Subgruppen der RPA Gruppe II	Punkte/Score	Mediane Überlebenszeiten (Monate)	95%-KI
II a	0	19,7	15.5–31.9
	1	15,6	12.6–16.6
II b	2	8,4	7.6–9.3
II c	3	5,2	4.7–5.9
	4	3,5	2.8–4.0

Tabelle 2.2 Subgruppen RPA Gruppe II (Yamamoto et al. 2012)

Graded Prognostic Assessment Score (GPA)

Sperduto et al. etablierten im Jahr 2008 den GPA Score. Bei diesem werden für definierte Ausprägungen der prognostischen Einflussfaktoren Punkte von jeweils 0-1.5 vergeben. Zunächst war zur Berechnung des Scores lediglich eine Erfassung des Performancestatus der Patientin anhand des Karnofsky Index (≤ 60 %, 70-80%, 90-100%) notwendig. Später kam das Vorhandensein extrakranieller Metastasierung, das Alter der Patientinnen (≤ 60 Jahre, 50-59 Jahre, < 50 Jahre) und die Anzahl an HM (≥ 4 HM, 2-3 HM, 1 HM) hinzu (Sperduto et al. 2008). Im Anschluss bezog der Breast-GPA erstmals den intrinsischen Subtyp des Tumors, aber nicht mehr die genaue Anzahl der HM, mit ein (Sperduto et al. 2013). Die letzte Aktualisierung aus dem Jahr 2020 auf Basis der Überlebensanalysen von 2473 Patientinnen sieht ein genaueres Punktesystem (siehe Tabelle 2.3) mit Erfassung des Karnofsky Index, des Subtyps, des Alters, der Anzahl der HM und des Vorhandenseins extrakranieller Metastasierung vor, da sich alle

diese Faktoren als unabhängige Einflussfaktoren der Prognose herausstellten. Sie werden auch für das hier untersuchte Kollektiv erfasst und validiert.

Faktor	0	0.5	1.0	1.5	Score
KPS	≤60	70–80	90–100	-	
Subtyp	Basal	Luminal A	-	HER2, Luminal B	
Alter	≤60	>60	-	-	
Anzahl HM	>1	1	-	-	
ECM	vorhanden	Nicht vorhanden			

Tabelle 2.3: Punkte GPA (Sperduto et al. 2020)

Die jeweiligen Punkte werden addiert und es erfolgt entsprechend des addierten Wertes die Zuteilung in eine der vier GPA Untergruppen, für die mediane Überlebensdauern von 6 Monaten, 12,9 Monaten, 23,5 Monaten oder 36,3 Monaten angenommen werden.

GPA Gruppe	Punkte (nach Tabelle 2.3)	N (%)	Mediane Überlebensdauer	IQR
1	0.0–1.0	377 (19)	6.0	2.5–12.3
2	1.5–2.0	780 (39)	12.9	5.6–27.0
3	2.5–3.0	659 (33)	23.5	11.1–47.0
4	3.5–4.0	173 (9)	36.3	18.5–78.1

Tabelle 2.4: GPA Gruppe (Sperduto et al. 2020)

Der originale GPA, der Breast GPA und der Updated GPA wurden von Riecke et al. anhand der Daten der BMBC Registry verglichen. Analysiert wurde eine Kohorte von 882 Patientinnen. Insbesondere das Überleben unter drei Monaten und auch das Langzeitüberleben von über zwölf Monaten gelten als schwer vorherzusagen und bleiben es auch nach den letzten Aktualisierungen der Prognosescores. Die brustkrebsspezifischen Scores zeigten im Vergleich mit dem originalen GPA insgesamt eine etwas bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit, insbesondere einen höheren positiv prädiktiven Wert im Vorhersagen der Überlebensdauer unter drei Monaten (Riecke et al. 2021). Dies ist insbesondere hinsichtlich der gewählten Therapiestrategien von Bedeutung, da für solche Patientinnen eine Übertherapie und die möglichen Nebenwirkungen der intensivierten Therapie vermieden werden und eher eine Best Supportive Care als Therapiekonzept angestrebt werden sollte (Li et al. 2008).

Weitere Scores und Entwicklungen

Es existiert noch eine Vielzahl weiterer Scores, die meist mit kleinerer Fallzahl validiert wurden und die hier aufgrund der fehlenden klinischen Anwendung oder fehlender Spezifität bei Brustkrebspatientinnen nicht im Detail thematisiert werden sollen.

Von neuroradiologischer Seite von Bedeutung und hier noch zu nennen sind der in 2000 von Weltmann et al. etablierte Score Index for Radio Surgery (SIR) sowie der Basic Score for Brain Metastases (BSBM) von Lorenzoni et al (Weltman et al. 2000; Lorenzoni et al. 2004). Der BSBM wurde von Serizawa et al. untersucht und modifiziert und bietet laut den Autoren vor allem die Möglichkeit, die neurologische Prognose der Patientinnen nach der Therapie vorherzusagen (Serizawa et al. 2014).

2020 untersuchten Donfrio et al. einen neuen, ebenfalls neuroradiologisch bedeutsamen Score, den Cumulative Intracranial Tumor Volume Prognostic Assessment (CITVPA) an stereotaktisch bestrahlten Patientinnen, der sich jedoch aufgrund zu geringer Validierung noch nicht in klinischer Anwendung befindet. Sowohl bei Donfrio et al. wie auch in weiteren Studien stellte sich heraus, dass das kumulative intrakranielle Tumolvolumen einen hohen prognostischen Wert, vor allem hinsichtlich der Vorhersage des neurologischen Outcomes nach therapeutischen Verfahren hat und daher in die etablierten Scores wie den Breast GPA mit eingebunden werden sollte (Hirshman et al. 2018; Donofrio et al. 2020).

2.2.6 Diagnostik zerebraler Metastasen

Das vorherrschende diagnostische Mittel ist die radiologische Bildgebung. Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Extraktion von CTC im Blut der Betroffenen, in denen der Ursprung und auch möglichen Invasionsmarker für eine zerebrale Metastasierung untersucht werden können. Ein Nachteil ist hier die geringe Anzahl solcher Zellen insbesondere nach systemischer Therapie (Bidard et al. 2016; Fares et al. 2019).

Fares et al. untersuchten die verschiedenen bildgebenden Verfahren vor dem Hintergrund, dass eine frühe Detektion einzelner Metastasen hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten viele Vorteile bringt: Zur Differenzierung der HM von anderen zerebralen Läsionen ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel den übrigen radiologischen Verfahren überlegen. Die Genauigkeit kann hierbei durch Erhöhung der Feldstärke, des Kontrastmittels und der Zeit zwischen Injektion des Kontrastmittels und der Aufnahme der Bilder noch gesteigert werden und lässt die Detektion von Metastasen von unter 5 mm Durchmesser zu (Fares et al. 2019; Kushnirsky et al. 2016). In Akutsituationen und für eine möglichst rasche Diagnose, wird in einigen Fällen auch die weniger sensitive Computertomographie (CT)-Untersuchung durchgeführt, an die sich ein MRT anschließen sollte (Onkologie). Die MRT-Untersuchung hat nicht nur hinsichtlich der Genauigkeit der Diagnostik Vorteile gegenüber

weiteren Techniken, sondern lässt auch Rückschlüsse auf die Therapiemöglichkeiten zu. So können mit verschiedenen Verfahren der Perfusionsbildgebung der zerebrale Blutfluss, das Blutvolumen und die Umgebung der HM untersucht werden, was unter anderem für die Resektionsplanung von großer Bedeutung ist. Mittels diffusionsgewichteter Technik kann auch das vasogene Ödem der Metastasen und das Wachstumsmuster analysiert werden (Fares et al. 2019). Einer der wenigen Nachteile der Diagnostik mittels MRT ist die Nephrotoxizität des Kontrastmittels Gadolinium, was insbesondere bei regelmäßigen Untersuchungen durch Akkumulation zu klinischen Problemen führen kann. Eine Alternative könnte das 2018 zu einem anderen Zweck zugelassene Ferrumoxytol sein, das von tumorassoziierten Makrophagen aufgenommen wird und eine ähnliche Sensitivität wie Gadolinium aufweist (Ramanathan et al. 2017). Eine weitere Möglichkeit der Detektion von Metastasen ist die Positronen Emissions Tomographie (PET), bei der mittels des Tracers Fluordesoxyglucose (FDG) der Glucoseverbrauch und somit die metabolische Aktivität der Tumorzellen dargestellt wird. FDG zeigt jedoch eine geringe Spezifität insbesondere bei kleinen Läsionen und bereits behandelten Patientinnen, weshalb ein neuer Marker, '3'-Desoxy-3''Fluorthymidin, in Erprobung ist, der insbesondere nach Ganzhirnbestrahlung genauere Ergebnisse als die oben genannten Verfahren zeigen soll (Fares et al. 2019). Eine genauere Möglichkeit, die HM darzustellen, ist die Kombination aus PET und CT. Auch Anti-HER2-Nanobodies zur Detektion von HER2-positiven Metastasen mittels PET/CT wurden präklinisch von Xavier et al. ohne Nachweis von Toxizitäten untersucht (Xavier et al. 2013).

2.2.7 Therapie zerebraler Metastasen

Die Prognose von HM ist noch immer sehr schlecht: Ohne Therapie kann man von einer Überlebenszeit von etwa zwei Monaten ausgehen (Mills et al. 2020). Die palliativen Maßnahmen, zu denen Steroidtherapie, Gabe von Antikonvulsiva, systemische Chemotherapie, zielgerichtete Therapien, Bestrahlung und stereotaktische Radiotherapie (SRT) zählen, tragen dazu bei, dass die mittlere Überlebenszeit im Verlauf der letzten Jahrzehnte auf etwa zwölf Monate gestiegen ist (Sperduto et al. 2013; Bailleux et al. 2021). Die stereotaktische Bestrahlung bzw. stereotaktische Radiotherapie (SRT) als eine neuere Möglichkeit der Therapie rückt immer mehr in den Fokus. 80 % der Patienten haben bei Diagnose der HM bereits multiple Metastasen, was eine komplette Resektion meist unmöglich macht und erneut die Wichtigkeit der frühen Detektion der HM verdeutlicht (Cacho-Díaz et al. 2018).

Resektion

Sowohl für die Kontrolle der klinisch-neurologischen Symptomatik, das Auftreten etwaiger Komplikationen und auch hinsichtlich der Prognose ist bei Oligometastasierung die

neurochirurgische HM Resektion an erster Stelle zu nennen. Auch für die pathologische Diagnostik und somit gezielte Therapie ist eine Operation unerlässlich. Bereits seit den 1990er Jahren ist klar, dass insbesondere Patientinnen mit einer kontrollierten systemischen Erkrankung und einem guten Performancestatus von einer Operation profitierten. Auch die Anzahl von 1-3 HM, ein Masseneffekt der Metastasen, HM mit einer Größe von $> 3\text{cm}$, ein klinisch relevantes Ödem und eine akute neurologische Symptomatik sollten zur zügigen Intervention in Form einer Resektion führen (Mintz et al. 1996). Trotz der Vorteile einer Resektion muss natürlich individuell für die jeweilige Patientin eine Kosten-Nutzen-Abwägung hinsichtlich möglicher negativer Folgen einer Operation des Gehirns bei ohnehin schon eingeschränktem Allgemeinzustand durchgeführt werden (Vogelbaum et al. 2022). Es wurde eine Korrelation zwischen der prognostischen Gruppe nach dem RPA Score und dem Erfolg einer Resektion gefunden: Demnach profitieren Patientinnen mit einer als besser angenommenen Prognose eher von einer Resektion (Salvati et al. 2018).

Die neuen Technologien und Fortschritte der neurochirurgischen Möglichkeiten haben in den letzten Jahrzehnten einen entscheidenden Beitrag zur Prognoseverbesserung von Patientinnen mit zerebraler Metastasierung geleistet. Ziel einer Resektion ist meist die komplette HM Entfernung, was durch die schrittweise Zerkleinerung („Debulking“) der Tumormasse und Entfernung der Pseudokapsel oder eine sogenannte En-bloc Resektion erreicht wird (Salvati et al. 2018; Tomita et al. 2020). Das zuletzt genannte Vorgehen reduziert die Gefahr der Verschleppung maligner Zellen. Um Komplikationen zu vermeiden und funktionell wichtige Hirnregionen in der Metastasenumgebung zu schonen, sind ein präoperatives MRT, die Neuronavigation und intraoperatives Mapping der Goldstandard (Cacho-Díaz et al. 2018; Umm 2022).

Obwohl bei multiplen HM die komplette Resektion meist nicht mehr möglich ist, zeigten Salvati et al., dass Patientinnen mit zwei oder drei intrazerebralen Metastasen bei einem KPS $> 60\%$, kontrollierter systemischer Erkrankung und einer nach den etablierten Scores geschätzten Prognose von über drei Monaten von einer Resektion ebenso profitieren und ein sehr ähnliches Überleben haben wie Patientinnen mit singulären HM nach der chirurgischen Intervention (Salvati et al. 2018).

Ganzhirnbestrahlung

Die Behandlung von multiplen HM beinhaltet in den meisten Fällen eine Bestrahlung des gesamten Gehirns mit einer Gesamtstrahlendosis von 30 Gray in 10 Fraktionen. Diese Behandlung führt häufig längerfristig zu einer Verschlechterung kognitiver Funktionen und akut zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (Soffiatti et al. 2013). Aus diesem Grund sollte bei einer begrenzten Anzahl von 2-4 Metastasen aufgrund der geringeren

Nebenwirkungen und schnelleren Erholung der neurochirurgischen Resektion oder stereotaktischen Radiatio der Vorzug gegeben werden (Onkologie).

Die Bedeutung dieser möglichen -jedoch für die ohnehin schon stark eingeschränkte Lebensqualität der Patientinnen - äußerst relevanten Therapiefolgen rücken erst seit Verbesserung der Prognose bei Patientinnen mit HM in den Vordergrund (Brown et al. 2018). Eine Analyse von Patientinnen mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen von Mulvenna et al. zeigte beim Vergleich einer Gruppe, die eine Ganzhirnbestrahlung zusätzlich zur Best Supportive Care erhielt und einer, die nur Best Supportive Care erhielt, keine Vorteile der Ganzhirnbestrahlung hinsichtlich Überlebenszeit oder Lebensqualität. Dies galt vor allem für Patientinnen mit einer als schlecht angenommenen Prognose. Für die Gruppe derer, für die die Prognose im Vorfeld besser eingeschätzt wurde, zeigte sich nur eine marginale Verbesserung der Überlebenszeit (Mulvenna et al. 2016).

Immer mehr stellt sich aufgrund der genannten Ergebnisse die Frage, ob die Ganzhirnbestrahlung nicht gänzlich aus den Therapiekonzepten zur Behandlung der Hirnmetastasen gestrichen werden sollte. Auch eine randomisiert kontrollierte Studie von Kepka et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer adjuvanten stereotaktischen Bestrahlung und einer Ganzhirnbestrahlung nach Metastasenresektion und somit auch keine Unterlegenheit einer rein lokalen Therapie (Kepka et al. 2016). Auf Grundlage dieser und weiterer Studien wird der Einsatz der Ganzhirnbestrahlung beim Auftreten von bis zu vier Hirnmetastasen diskutiert. Bei Patientinnen mit multiplen HM bleibt die Ganzhirnbestrahlung aktuell jedoch die vorherrschende Therapieoption (Brown et al. 2018).

Stereotaktische Strahlentherapie

Bei Vorliegen von vier oder weniger Metastasen ist die Resektion und/oder die stereotaktische Strahlentherapie eine Möglichkeit der gezielten Behandlung. Vor allem für Patientinnen mit wenigen Metastasen und stabilem Allgemeinzustand ist die Therapie aufgrund des besseren Erhalts der neurologischen Funktionen der Ganzhirnbestrahlung vorzuziehen (*Hirnmetastasen* / DKG 2022; Onkologie).

Sie bietet die Möglichkeit, auch chirurgisch nicht erreichbare HM zu behandeln. Die SRT beinhaltet meist eine Strahlendosis von bis zu 30 Gray in einer Therapiesitzung und wurde in der Vergangenheit oft zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung durchgeführt. Bei dieser Kombination lag das Ziel der adjuvanten Radiatio des gesamten Gehirns vor allem in der Prävention des Auftretens neuer HM und in der Verstärkung der lokalen Kontrolle der Metastase(n). Dieser Effekt konnte von Aoyama et al. gezeigt werden. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens oder die Verbesserung der Lebensqualität konnte jedoch in dieser Studie wie auch in der von Kocher et al. nicht nachgewiesen werden. Daher sollte aufgrund

potentieller Langzeitnebenwirkungen bei singulären Metastasen und/oder Patientinnen in gutem Allgemeinzustand mit einer geringen Anzahl an HM die Radiochirurgie alleine bevorzugt werden (Aoyama et al. 2006; Kocher et al. 2011).

Bei HM, die kleiner sind als 3 cm und bei denen keine Mittellinienverlagerung oder Hirndrucksymptomatik vorliegt, können nach der S3 Leitlinie und internationalen Leitlinien radiochirurgische Verfahren gegenüber der Operation bevorzugt eingesetzt werden. Es zeigte sich bisher jedoch keine Evidenz für die Überlegenheit der SRT gegenüber der Resektion (Cardoso et al. 2017; Deutsche Gesellschaft für et al. 2022; Onkologie).

Auch wenn radiochirurgische Interventionen und lokale Bestrahlungsmöglichkeiten bei Patientinnen mit mehr als vier Hirnmetastasen Gegenstand der Forschung sind, werden sie aktuell in den meisten Fällen lediglich zusätzlich als Boosttherapie oder bei therapierefraktären multiplen HM genutzt. Studien zur Durchführung fraktionierter SRT bei besonders großen HM und bei multiplen HM mit einer Anzahl von bis zu 10 werden aktuell durchgeführt (Yamamoto et al. 2014; Brown et al. 2018). Bezüglich der gefürchteten Komplikationen der verschlechterten kognitiven Funktionen konnte ein leichter Vorteil der Ganzhirnbestrahlung, bei der der Hippocampus ausgespart wird, gezeigt werden. Der Schaden, den hippocampale neuronale Stammzellen durch eine Radiatio erleiden, nimmt man als ursächlich für die verschlechterte neurokognitive Funktion an (Gondi et al. 2014). In einer Phase-II-Studie untersuchten Westover et al. die Ganzhirnbestrahlung mit Hippocampusaussparung in Form einer simultanen Boostbestrahlung und kamen zu dem Ergebnis, dass sie für Patientinnen, die keine SRT erhalten können, eine bessere Therapieoption als die konventionelle Ganzhirnbestrahlung ist (Westover et al. 2020).

Kombination aus Resektion und Bestrahlung

Zur lokalen Kontrolle dämmt die Bestrahlung bei Patientinnen mit Mammakarzinom und zerebralen Metastasen die Erkrankung temporär ein. In manchen Arbeiten konnte zudem gezeigt werden, dass das Rezidivrisiko durch eine Bestrahlung reduziert wird (Mills et al. 2020; Thulin et al. 2020). Daher hat sich zur primären Therapie von Hirnmetastasen die Kombination aus Resektion und anschließender Bestrahlung etabliert (Deutsche Gesellschaft für et al. 2022; Umm 2022). Es liegen mittlerweile jedoch Studien vor, die in dieser Kombination einen Nachteil sehen: Eine fehlende Verbesserung der Prognose und Lebensqualität, zeigten sich auch für die Ganzhirnbestrahlung nach neurochirurgischer Resektion der HM (Kocher et al. 2011). Nach der Resektion singulärer HM ist demnach die SRT der Ganzhirnbestrahlung überlegen (Brown et al. 2017). Patel et al. untersuchten die Möglichkeit einer neoadjuvanten Durchführung der SRT, hier zeigte sich gegenüber dem postoperativen/adjuvanten Setting kein Vorteil bezüglich der Überlebenszeiten oder des Auftretens von Rezidiven. Es traten jedoch in der Gruppe der neoadjuvant therapierten Patientinnen sowohl weniger

Strahlennekrosen als auch weniger häufig leptomeningeale Metastasen im Verlauf der Therapie und Erkrankung auf (Patel et al. 2016).

Systemtherapie

Die S3 Leitlinie empfiehlt konsensbasiert zusätzlich zur Resektion oder lokalen Therapie der HM eine medikamentöse Therapie. Die zur Systemtherapie einzusetzenden Wirkstoffe sollen sich hierbei an der Biologie des Primarius orientieren (Onkologie).

Wenn auf die Wirksamkeit von Chemotherapeutika und Systemtherapie für Hirnmetastasen eingegangen werden soll, stehen die Herausforderungen, die sich durch die Blut-Hirn-Schranke ergeben, im Vordergrund. Der Übertritt systemisch wirksamer Stoffe über diese Barriere stellt zwar eine Schwierigkeit dar, die Blut-Hirn-Schranke bei zerebraler Metastasierung gilt jedoch als permeabler im Vergleich zu der eines gesunden Gehirns (Lockman et al. 2010). Dennoch erfüllen die meisten zytotoxischen und chemotherapeutisch wirksamen Substanzen die Voraussetzungen, die gegeben sein müssen, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, nicht, wodurch nur eine begrenzte Anzahl an Wirkstoffen zur Verfügung steht. Zu diesen Voraussetzungen gehören beispielsweise eine hohe Lipophilie und ein geringes molekulares Gewicht (Fong 2015). Um gezielt wirken zu können, muss der Wirkstoff zudem die Tumor-Hirn-Schranke überwinden können. Die Interaktionen zwischen den Tumorzellen und den Zellen des Hirnparenchyms und auch die der Proteine, die für die Extravasation und den Neurotropismus der Brustkrebszellen verantwortlich sind, sind in genauer Untersuchung, um die Probleme, die sich bei der Systemtherapie von zerebralen Metastasen ergeben, zu lösen (Bailleux et al. 2021). Es bleibt jedoch schwer, Biomarker und genomische Veränderungen, die spezifisch die intrazerebrale Metastasierung bedingen, sicher zu identifizieren (Wilhelm et al. 2018).

Etwa ein Drittel der Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren entwickelt unter Therapie der metastasierten Erkrankung Hirnmetastasen, je nach Quelle sind hier sogar 40-50 % angegeben (Brufsky et al. 2011). Das Gehirn bietet zwar einen gewissen Schutz vor dem Eindringen von Antikörpern, es konnte dennoch eine Wirkung des HER2-gerichteten Antikörpers Trastuzumab in Hirnmetastasen gezeigt werden (Meng et al. 2021). Einen Durchbruch in der Therapie von Patientinnen mit zerebraler Metastasierung erzielte das seit fast 10 Jahren zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1, aus Trastuzumab und dem zytotoxischen Wirkstoff Emtansin (DM1), das bei HER2-positiven Mammakarzinomen mit Fernmetastasen als Therapieoption zur Verfügung steht (Krop and Winer 2014). Der Vorteil des Konjugats gegenüber anderen Wirkstoffen liegt vor allem darin begründet, dass das Chemotherapeutikum DM 1 erst dann lysosomal freigesetzt wird, nachdem der zielgerichtete Teil des Konjugats, Trastuzumab, an die Krebszelle gebunden hat und das Konjugat in die

Zelle aufgenommen wurde. So kann auch die zytotoxische Komponente zielgerichtet und lokal wirken (Barok et al. 2014). Der positive Effekt auf den Krankheitsverlauf konnte in der EMILIA-Studie gezeigt werden: T-DM1 zeigte sich der Kombination aus dem Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib mit dem Zytostatikum Capecitabine, was das Gesamtüberleben anging, überlegen: In der T-DM 1 Gruppe lag die Überlebenszeit der Patientinnen im Median bei 26,8 Monaten. In der Gruppe, die Lapatinib mit Capecitabin erhielt, dagegen bei 12,9 Monaten (HR = 0.38; P = 0.008) (Krop et al. 2015).

Seit Februar 2021 ist der Tyrosinkinaseinhibitor Tucatinib zur Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Mammakarzinom, die schon mindestens zwei gegen HER2-gerichtete Therapien erhalten haben, zugelassen (*Tucatinib beim metastasierten, HER2-positiven Mammakarzinom — Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V* 2022). Etabliert wurde der Einsatz von Tucatinib auf Basis der HER2CLIMB-Studie, in der insbesondere auch bei Patientinnen mit zerebraler Metastasierung, deren Anteil die Hälfte des untersuchten Kollektivs ausmachte, ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte. In der Gruppe derer, die die Kombinationstherapie von Trastuzumab und Capecitabin mit Tucatinib erhielten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 24,7 Monaten, wogegen es in der Placebogruppe lediglich bei 19,2 Monaten lag (HR: 0.73, 95%-KI: 0.59-0.90, p = 0.004). Darüber hinaus wurde nur eine geringe Rate von 5,9% an nebenwirkungsassoziierten Therapieabbrüchen beobachtet (Curigliano et al. 2022).

Lin et al. untersuchten in einer Phase-II-Studie den Effekt der Therapie mit der Kombination aus Pertuzumab und Hochdosis Trastuzumab (6mg/kg pro Woche): Die Mehrheit von 68 % der Patientinnen zeigten einen klinischen Vorteil durch die Therapie, obwohl die Ansprechraten geringer waren als erwartet (Lin et al. 2021).

Bezüglich der Frage, welche Wirkstoffe man in Zukunft zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke einsetzen kann, gab und gibt es verschiedene Ansätze und Studien: Zwei Beispiele sind das Konjugat aus Angiopeptid 2 und Paclitaxel (ANG 1005) das, um über die Blut-Hirn-Schranke zu kommen, das Low-density Lipoprotein assoziierte Protein 1 nutzt sowie Etirinotecan pegol (NKTR 102), ein Topoisomerase1-Inhibitor, der ebenfalls die Blut-Hirn-Schranke überwindet und im Tumorgewebe akkumuliert (Tian et al. 2015). Der Wirkstoff zeigte sich jedoch in der BEACON Studie (2011-2013) lediglich in einer Subgruppenanalyse der Chemotherapie überlegen und in der ATTAIN Studie ohne signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben (Cortés et al. 2017; Tripathy et al. 2022).

Des Weiteren zeigten Berghoff et al., dass die Dichte an T-Lymphozyten in Hirnmetastasen ein prognostisch unabhängiger Faktor für das Überleben der Patientinnen sowie für Tumor assoziierte Komplikationen ist. Insofern erlangte auch auf dem Gebiet der Behandlung von Hirnmetastasen die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren ihre Wichtigkeit (Berghoff et al. 2016). In aktuellen Studien an Patientinnen mit Mammakarzinom und HM, wird die Wirkung des

Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab in Kombination mit stereotaktischer Bestrahlung an Patientinnen mit triple-negativen Tumoren und HM untersucht. Auch Pembrolizumab wird in Kombination mit Radiochirurgie getestet (Bailleux et al. 2021).

Eine weitere Therapiemöglichkeit, die sich bislang noch in der präklinischen Erforschung befindet, ist die CAR-T-Zelltherapie (CAR für chimärer Antigen Rezeptor). Hier wurde eine zielgerichtete Wirkung in intrakraniellen Tumoren und folglich ein erfolgreicher Transport über die Blut-Hirn-Schranke und auch über die Blut-Tumor-Schranke nachgewiesen (Priceman et al. 2018).

2.2.8 Meningeosis carcinomatosa

Befällt eine maligne Erkrankung die Hirnhäute, meist den Subarachnoidalraum, wird dies als Meningeosis neoplastica bezeichnet. Meningeosis carcinomatosa ist der Begriff für den Befall der Hirnhäute durch eine Karzinomkrankung. Das Mammakarzinom stellt die häufigste Entität der leptomeningealen Karzinomatose dar. Die Inzidenz der Meningeosis wird aufgrund erschwerter Diagnostik und schwer zu differenzierenden Symptome, unterschätzt. Sie tritt bei 5 % der Brustkrebspatientinnen entweder primär, klassischerweise jedoch im späten Stadium der Erkrankung auf. Die Meningeosis carcinomatosa kann zusammen mit Metastasen im Hirnparenchym oder isoliert auftreten und wird bestätigt durch eine zytologische Diagnostik des Liquors mit Fokus auf der veränderten Morphologie der Zellen. Zuvor liefert meist eine MRT Untersuchung mit Kontrastmittel einen Hinweis, deren Interpretation jedoch bei vorangegangener Strahlentherapie erschwert sein kann (Morris et al. 2012; Bommer and Bullinger 2016).

Die Zeit, die zwischen der Diagnose des Mammakarzinoms und der Diagnose der Meningeosis vergeht, ist nach Le Rhun et al. kürzer, wenn eine primär metastasierte Erkrankung vorliegt oder das Mammakarzinom einen niedrigen Differenzierungsgrad aufweist (Le Rhun et al. 2011). Die mediane Überlebenszeit beträgt 7 bis 21 Wochen, wobei der Performance Status der Patientin auch hier als am besten validierter prognostischer Faktor gilt (Waki et al. 2009). In einer retrospektiven Analyse von Niwinska et al. lag die 1-Jahres-Überlebens-Rate bei gerade einmal 15-16%. Als Faktoren, die sich auf das Überleben positiv auswirken, wurden - wie bei den soliden HM - auch ein Karnofsky Index von über 70 %, ein höheres Alter der Betroffenen, ein positiver HR- oder HER2-Status sowie eine systemische Chemotherapie und Bestrahlung identifiziert (Niwńska et al. 2018). Auch von Morikawa et al. wurde der HER2-positive Rezeptorstatus als prognostischer Einflussfaktor verifiziert. In dieser Analyse lebten immerhin 20 % der Patientinnen nach Diagnose der Meningeosis noch länger als ein Jahr (Morikawa et al. 2017). In einer älteren Studie zeigte der Nachweis der Meningeosis in der MRT Untersuchung einen negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit (Waki et al. 2009).

Aufgrund der infausten Prognose bei Meningeosis carcinomatosa steht eine palliative und symptomatische Therapie mit Steroiden und bei entsprechendem Anfallsleiden Antikonvulsiva im Vordergrund. Dieser Therapieansatz sollte nach Niwinska et al. vor allem bei den Patientinnen gewählt werden, bei denen eine schlechte Prognose angenommen wird (Niwńska et al. 2018). Die intrathekale Chemotherapie wird bei Patientinnen mit Brustkrebs aufgrund der hohen Komplikationsrate und des fehlenden positiven Einflusses auf die Überlebenszeit nicht allgemein empfohlen (Boogerd et al. 2004). Aktuell wird jedoch in zwei verschiedenen Studien der Einsatz von intrathekalem Trastuzumab für Patientinnen mit Mammakarzinom und Meningeosis getestet (Bailleux et al. 2021). Einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen zeigte nach Niwinska et al. die Systemtherapie sowie die Bestrahlung, wobei die Ganzhirnbestrahlung auch hier mehr Nachteile als Vorteile zu bringen scheint (Niwńska et al. 2018). Die Wirkstoffe, die bei der Behandlung der Meningeosis eingesetzt werden, unterscheiden sich nicht wesentlich von denen, die bei Hirnmetastasen eingesetzt werden und sind ebenfalls abhängig von der Grunderkrankung, dem Krankheitsverlauf sowie den möglichen Nebenwirkungen (Bommer and Bullinger 2016).

Die dringende Notwendigkeit, Studien durchzuführen, die auf das Auftreten der Meningeosis konzentriert sind, um die therapeutischen Optionen zu evaluieren, wird von Morikawa et al. vor dem Hintergrund der besseren Erforschung der zerebralen Metastasierung betont (Morikawa et al. 2017). Es wurde auch vorgeschlagen, das Vorhandensein der leptomeningealen Beteiligung als Prognosefaktor in einen prognostischen Score aufzunehmen, dem wurde bisher nicht weiter nachgegangen (Ahluwalia et al. 2014). Der Anteil und die krankheitsspezifischen Charakteristika von Patientinnen mit zytologisch bestätigter Meningeosis carcinomatosa werden aufgrund des bedeutenden Einflusses auf die Prognose der Patientinnen und den unzureichenden Studien zu dem Thema in dem Kollektiv dieser Arbeit erfasst und untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Untersucht wurden retrospektiv die Daten von 116 Patientinnen und einem Patienten mit Mammakarzinom und zentraler Metastasierung, die in der Zeit von Juli 2015 bis Dezember 2021 im senologischen Tumorboard der Universitätsmedizin Mainz vorgestellt wurden. Die letzten Datenerhebungen der eingeschlossenen Patientinnen und das letzte Follow-up fanden am 27.04.2022 statt.

Sowohl in der BMBC als auch für diese Arbeit wurden Patientinnen ausgeschlossen, bei denen neben dem Mammakarzinom eine oder mehr maligne Erkrankungen bekannt waren, durch die die den Hirnmetastasen zugrunde liegende Tumorentität uneindeutig war. Dies war bei einer Patientin der Stichprobe der Fall, bei der ein malignes Melanom in der Vorgeschichte bekannt war.

Als Grundlage der Datenerhebung dienten die Tumorboardprotokolle, die in der elektronischen Patientenakte der Krankenhaussoftware SAP hinterlegt sind. Alle weiteren Daten, die in den Tumorboardprotokollen nicht dokumentiert waren, wurden den Arztbriefen, pathologischen Berichten, radiologischen Berichten und Verlaufsdokumentationen der Patientenakte im SAP entnommen.

Die Daten richten sich im Wesentlichen nach denen für die BMBC (Brain Metastases in Breast Cancer Network Germany) Registerstudie erhobenen und sind im Folgenden stichpunktartig aufgelistet:

Patientendaten:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Weitere maligne Erkrankung/en
(Falls diese Frage mit „ja“ beantwortet wurde, galt dies als Ausschlusskriterium für die BMBC.)
- Neurologische Komorbiditäten

Mammakarzinom:

- Datum der Erstdiagnose
(Als Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms gilt in dieser Arbeit der Zeitpunkt des bilddiagnostischen oder histologischen Nachweises. Wenn die Erstdiagnose nicht an der Universitätsmedizin Mainz stattfand und kein Bericht einer anderen Klinik vorlag, wurde das Erstdiagnosedatum dem Tumorboard oder einem Arztbrief der UM entnommen.)

- Datum der Operation
- Histologischer Typ: invasiv-duktral, invasiv-lobulär oder andere (z.B. inflammatorisches Karzinom)
- Grading: G1-3
- TNM-Klassifikation: T-, N- und M-Stadium
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Rezeptorstatus
 - Ergebnisse der Immunhistochemie zu HER2: Dako Score, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Extrakranielle Metastasen:

- Diagnosedatum der ersten extrakraniellen Metastasierung
- Lokalisationen der Fernmetastasen
- Datum der histologischen Diagnose
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Rezeptorstatus
 - Ergebnisse der Immunhistochemie zu HER2: Dako Score, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Hirnmetastasen:

- Diagnosedatum
- Diagnostische Methode: MRT, CT, klinisch
- Lokalisation: vordere Schädelgrube, hintere Schädelgrube, meningeal
- Lokalisationen der extrakraniellen Metastasen zum Diagnosezeitpunkt der HM
- Diagnosedatum: zytologisch gesicherte Meningeosis carcinomatosa
- Anzahl HM
- Maximaler Durchmesser der HM

Die zu den Hirnmetastasen erhobenen Daten bezüglich ihrer radiologischen Muster, Lage, Größe und Anzahl beziehen sich auf den genauesten radiologischen Bericht bei Erstdiagnose und nicht notwendigerweise auf die erste Bildgebung, die durchgeführt wurde.

- ECOG zum Zeitpunkt der Diagnose
- Klinische Symptomatik: symptomatischer Anfall, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, mentale oder kognitive Beeinträchtigung, motorische Beeinträchtigung, andere klinische Symptome
- Resektionsdatum

- Bestrahlung: Datum, Art der Bestrahlung, Anzahl an Tagen, Dosis
- Datum der bilddiagnostischen Progression der Erkrankung
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- HER2-Rezeptorstatus
 - Ergebnisse der Immunhistochemie zu HER2: Dako Score, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Systemtherapie

- Anzahl an Therapielinien
- Neoadjuvante Therapie und/oder adjuvante Therapie
- Art der Therapie: Chemotherapie, hormonelle Therapie, zielgerichtete Therapie
- Wirkstoffe

Tod/ Follow-up

- Todesdatum
- Todesursache
- Follow-up
 - Datum der bilddiagnostischen Progression der metastasierten Erkrankung

Weitere für die statistische Auswertung und Deskription des Patientinnenkollektivs erhobene Daten, die nicht in der BMBC erfasst wurden, sind:

- Menopausenstatus zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung im Tumorboard
- Operation des Primärtumors: Mastektomie oder brusterhaltende Operation (BET)
- Bestrahlung des Primärtumors
- Beidseitiges Mammakarzinom
- TNM-Klassifikation: R-, L-, V-Stadium
- Ki-67 Marker: <10%: niedrig, >25%: hoch
- Molekularer Subtyp: Luminal-Einteilung
- Familienanamnese
- Rezidiv mit rTNM-Klassifikation
- Größe des Primarius
- Klinische Symptomatik der HM: Schwindel
- Nebenwirkungen der Hirnbestrahlung
- ECOG über den Verlauf der Erkrankung
- Zuletzt erhobener Metastasenstatus

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik des Kollektivs und Korrelationsanalysen

4.1.1 Patientinnenkollektiv und Merkmale des Mammakarzinoms

Untersucht wurde die Stichprobe von 116 Patientinnen und einem Patienten, von denen die Hälfte (49,6%) bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms unter 50 Jahre alt und die andere Hälfte (50,4%) 50 Jahre oder älter war. Das mediane Alter lag damit bei genau 50 Jahren, der Mittelwert der Altersverteilung bei 50,38 Jahren.

Alter bei Erstdiagnose

Alter bei Erstdiagnose in Jahren	Absolute Häufigkeiten		Relative Häufigkeiten (%)	
	Absolute Häufigkeiten:	Relative Häufigkeiten (%)	Absolute Häufigkeiten:	Relative Häufigkeiten (%)
Alter < 50 Jahre	58	49,6		
Alter ≥ 50 Jahre	59	50,4		
Mittelwert	50,38			
Median	50			
Minimum	24			
Maximum	82			

Tabelle 4.1: Deskriptive Statistik Alter bei Erstdiagnose

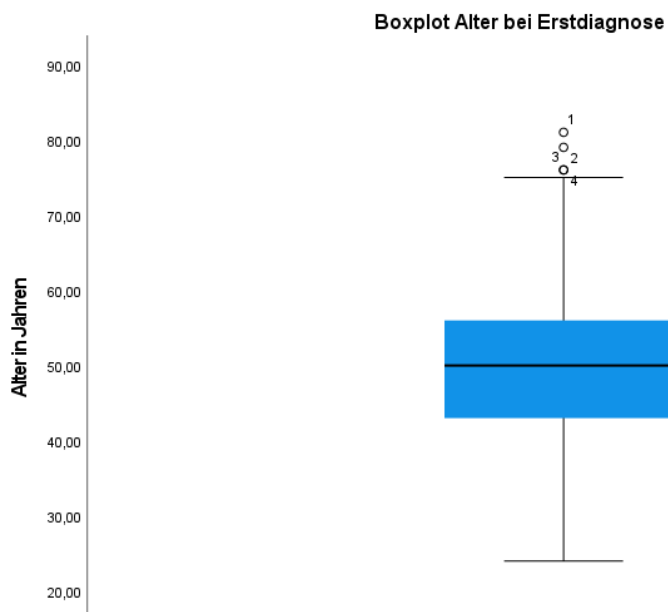


Diagramm 4.1: Boxplot zum Alter bei Erstdiagnose

Ergebnisse

Merkmale des Mammakarzinoms

Merkmal des Mammakarzinoms	Absolute Häufigkeiten (n = 117)	Relative Häufigkeiten (%)
Histologischer Subtyp:		
invasiv-dukta/NST	69	59,0
invasiv-lobulär	14	12,0
andere	5	4,3
unbekannt	29	24,8
HER2/neu-Rezeptorstatus:		
HER2-positiv	40	34,2
HER2-negativ	75	64,1
unbekannt	2	1,7
Progesteronrezeptorstatus:		
PR-positiv	52	44,4
PR-negativ	64	54,7
unbekannt	1	0,9
Östrogenrezeptorstatus:		
ER-positiv	63	53,8
ER-negativ	53	45,3
unbekannt	1	0,9
Molekularer Subtyp:		
Luminal A	5	4,3
Luminal B, HER2-negativ	25	21,4
Luminal B, HER2-positiv	24	20,5
HER2-positiv, PR/ER-negativ	17	14,5
Triple-negativ	33	28,2

Ergebnisse

T-Stadium:		
T0	5	4,3
T1	36	30,8
T2	45	38,5
T3	18	15,4
T4	5	4,3
Unbekannt	8	6,8
N-Stadium:		
N0	40	34,2
N1	28	23,9
N2	19	16,2
N3	15	12,8
unbekannt	15	12,8
M-Stadium:		
M0	87	74,4
M1	27	23,1
unbekannt	3	2,6
R-Status:		
R0	66	56,4
R1	7	6,0
Unbekannt/keine Operation	44	37,6
L1	30	25,6
V1	8	6,8
Grading:		
G1	5	4,3
G2	47	40,2
G3	57	48,7
unbekannt	8	6,8

Tabelle 4.2: Deskriptive Statistik Merkmale des Mammakarzinoms

In der histologischen Untersuchung ließ sich bei der Mehrzahl (59,0%) der untersuchten Tumoren ein invasiv-duktales Mammakarzinom diagnostizieren, am zweithäufigsten mit nur

Ergebnisse

12 % fand sich das Mammakarzinom vom invasiv-lobulären Typ. Bei den Übrigen handelte es sich um vier inflammatorische und ein muzinöses Mammakarzinom.

Das Gewebe der untersuchten Tumoren wies in 48,7% der Fälle ein G3- also schlecht differenziertes Stadium- auf. 40,2 % der Tumoren waren mäßig differenziert (G2) und nur 4,3 % wiesen einen G1 Stadium auf.

Beim T-Stadium fanden sich am häufigsten mit 45 Fällen (38,5 %) Tumoren im T2-Stadium, also solche, deren Größe zwischen 2 und 5 cm lag. Das Stadium T1 (Tumoren kleiner 2 cm) lag bei 36 Patientinnen (30,8%) vor. Tumoren mit einer Größe von über 5 cm, also Stadium T3 kamen 18mal im Kollektiv vor (15,4 %) und ein T4 Stadium mit Infiltration der Haut oder Brustwand lediglich in 5 Fällen (4,3%). Bei der Bestimmung des Nodalstatus war am häufigsten (23,9%) das Stadium N1 zu finden. N2 lag bei 19 (16,2 %) und N3 bei 15 (12,8%) der Untersuchten vor. Von den 73 Patientinnen, bei denen nach Operation der Resektionsstatus bekannt ist, fand sich bei 7 (6%) ein R1, also unvollständig reseziertes Stadium.

HER2-positiv waren 40 (34,2%) Tumoren und HER2-negativ 75 (64,1%). Am häufigsten fand sich ein positiver Östrogenrezeptorstatus bei 63 Tumoren (53,8%). Hinsichtlich des intrinsischen Subtyps lässt sich sagen, dass die Mehrheit der Tumoren mit einer Anzahl von 49 (41,9%) der Kategorie Luminal B zuzuordnen waren, von denen 20,5% HER2-positiv und etwa genauso viele (21,4%) HER2-negativ waren. Am zweithäufigsten mit einer Anzahl von 33 (28,2 %) lag der Subtyp der triple-negativen Tumoren vor. Im Folgenden ist die Häufigkeitsverteilung des molekularen Subtyps als Diagramm veranschaulicht:

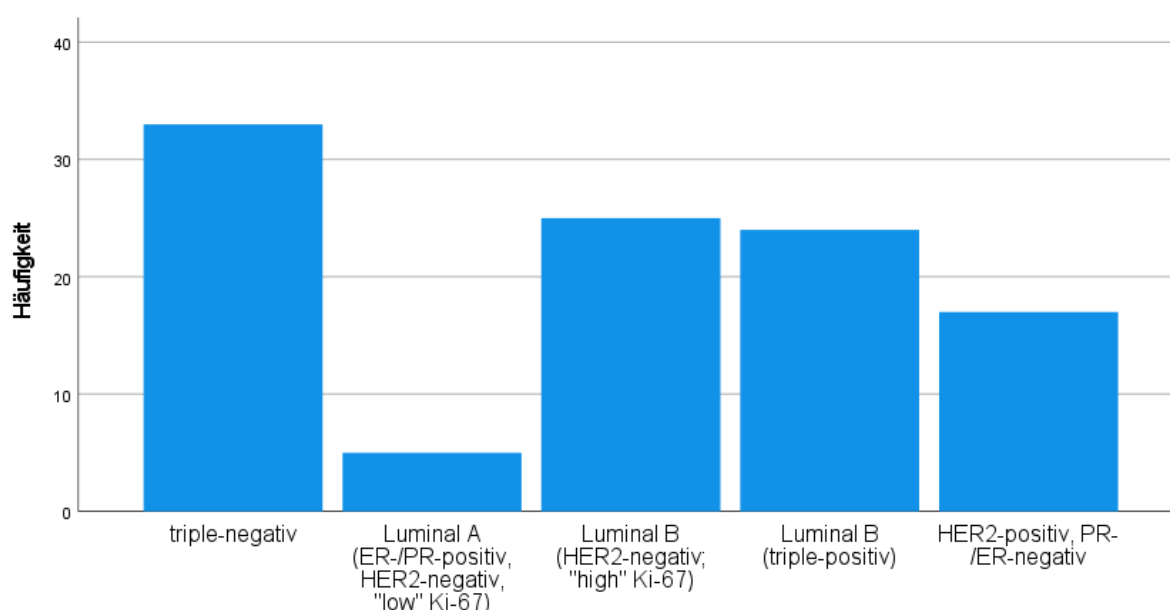


Diagramm 4.2: Balkendiagramm intrinsische Subtypen

4.1.2 Extrakranielle Metastasierung

Merkmale extrakranielle Metastasierung	Absolute Häufigkeiten (n = 117)	Relative Häufigkeiten (%)
Primär metastasiert	27	23,1
Keine extrakraniellen Metastasen im Krankheitsverlauf/bis zum letzten Follow-up	13	11,1
1 extrakranielle Metastasenlokalisierung	64	54,7
>1 extrakranielle Metastasenlokalisierung	40	34,2
Lokalisationen:		
Knochen	46	39,3
Leber	42	35,9
Lunge	26	22,2
Lymphknoten	26	22,2
Haut	4	3,4
Pleurakarzinose	10	8,5
Andere (Nebenniere, Retina, Ovar)	12	10,3

Tabelle 4.3: Deskriptive Statistik extrakranielle Metastasierung

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 27 Patientinnen (23,1%) bereits eine Fernmetastasierung vor. Im weiteren Krankheitsverlauf und bis zum Abschluss der Datenerhebung blieben 13 Patientinnen (11,1%) frei von extrakraniellen Metastasen. Bei der Mehrheit wurde neben der zentralen Metastasierung auch mindestens eine extrakranielle Metastasenlokalisierung im Krankheitsverlauf diagnostiziert: Genau einen weiteren Ort der Metastasierung gab es bei 64 Patientinnen (54,7%). Fernmetastasen an mehr als nur einer extrakraniellen Lokalisation lagen bei 40 Patientinnen (34,2%) vor. Am häufigsten betroffen waren hier der Knochen in 46 Fällen (39,3%) sowie die Leber (35,9%), gefolgt von Lunge und Lymphknoten in je 26 Fällen (22,2%). 30 Patientinnen wiesen eine Lymphangiosis carcinomatosa auf. Bei 10 Patientinnen (8,5%) fand sich eine zytologisch gesicherte Pleurakarzinose.

4.1.3 Therapie

Merkmal	Absolute Häufigkeiten (n = 117)	Relative Häufigkeiten (%)
Therapie:		
Mastektomie	42	35,9
Brusterhaltende Therapie	40	34,2
Beides	11	9,4
Keine Operation	24	20,5
Bestrahlung der Brust	72	61,6
Neoadjuvante Chemotherapie	40	34,1
Adjuvante Chemotherapie	81	69,2

Tabelle 4.4: Therapie des Mammakarzinoms

42 Patientinnen erhielten eine Ablatio der Brust, während bei 40 Patientinnen eine Brusterhaltende Therapie (BET) durchgeführt wurde. Bei einigen Patientinnen kam es durch das Auftreten von Rezidiven, den Nachweis genetischer Prädispositionen oder sonstigen Entwicklungen im Krankheitsverlauf dazu, dass der initialen BET eine Mastektomie angeschlossen wurde. Beim überwiegenden Anteil der Patientinnen, nämlich 61,6 %, wurde im Lauf der Therapie eine Radiatio der Brust durchgeführt. Eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten 40 (34,1%) und eine adjuvante Therapie 81 Patientinnen (69,1%).

Zur Veranschaulichung und Verdeutlichung der Fülle an Systemtherapien und Wirkstoffen, die die Heterogenität der Tumorbilogie abbilden, soll im Folgenden ein Balkendiagramm der Anzahl der Therapielinien und eine Häufigkeitstabelle für die einzelnen Wirkstoffe dienen:

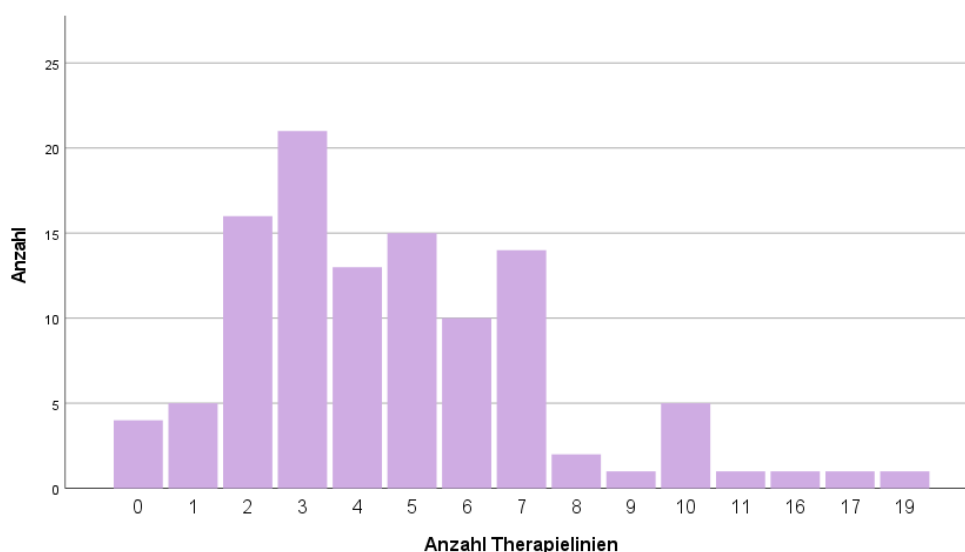


Diagramm 4.3: Balkendiagramm Anzahl an Therapielinien

Ergebnisse

Bei den 110 Patientinnen, bei denen eine Erfassung aller erhaltenen Systemtherapien möglich war, lag das Maximum der Anzahl an Therapielinien bei 19 und das Minimum bei 0, also keiner systemischen Therapie. Der Mittelwert der Linienanzahl betrug 4,75 und der Median 4.

Zur Therapie eingesetzte Wirkstoffe

Wirkstoffe	Absolute Häufigkeiten	
Klassische Chemotherapeutika:		
Cyclophosphamid	70	
Epirubicin	55	
Doxorubicin	27	
Paclitaxel	67	
Docetaxel	45	
Eribulin	18	
Vinorelbin	20	
Platin	25	
5-Fluoruracil	9	
Gemcitabin	10	
Capecitabin	48	
ddETC	8	
Methotrexat	5	
TDM	26	
CMF	6	

Ergebnisse

Endokrine Therapie:		
Tamoxifen/Raloxifen	36	
Aromataseinhibitor	31	
Exemestan + Everolimus	20	
Gnrh-Anaolga	10	
Fulvestrant	18	
Gezielte Therapie:		
Trastuzumab	43	
Pertuzumab	24	
Bevazizumab	16	
Bisphosphonate	36	
Denosumab	17	
Lapatinib	13	
Palbociclib	14	
Weitere	20	

Tabelle 4.5: Wirkstoffe systemische Therapie

4.1.4 Hirnmetastasen

Zeit zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Diagnose der Hirnmetastasen

	Zeit zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Diagnose der HM in Monaten
Median	43
Minimum	0
Maximum	321

Tabelle 4.6: Zeit Diagnose Mammakarzinom bis Diagnose HM

Die mediane Zeit, die zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und radiologischer Diagnose der Hirnmetastasen in dieser Stichprobe vergangen ist, betrug 43 Monate. Im längsten Fall vergingen 26 Jahre zwischen diesen beiden Ereignissen. Bei 19 Patientinnen verging bis zur Diagnose der Hirnmetastasen kein ganzes Jahr. Unter ihnen sind auch diejenigen, bei denen die Diagnose des Mammakarzinoms und die der HM simultan stattfand.

Ergebnisse

Die Analyse eines Zusammenhangs zwischen dem Subtyp des Tumors und des oben beschriebenen hirnmetastasenfreien Krankheitsintervalls mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test führte zu keinem signifikanten Ergebnis und ist hier nicht dargestellt.

Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen

	Alter bei Diagnose der HM in Jahren (n = 117)	
	Absolute Häufigkeiten:	Relative Häufigkeiten (%):
Alter < 50 Jahre	40	34,2
Alter ≥ 50 Jahre	70	65,8
Alter < 60 Jahre	79	67,5
Alter ≥ 60 Jahre	38	32,5
Mittelwert	55,24	
Median	55	
Minimum	25	
Maximum	84	
Standardabweichung	12,5	

Tabelle 4.7: Alter bei Diagnose der HM

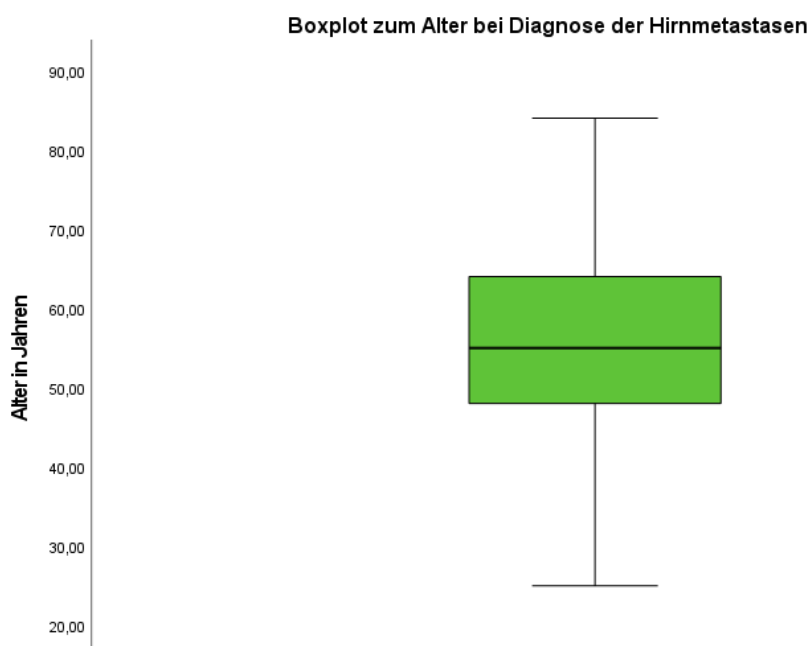


Diagramm 4.4: Boxplot zum Alter bei Diagnose der HM

Ergebnisse

Das mediane Alter bei Diagnose der Hirnmetastasen lag bei 55 Jahren, der Mittelwert bei 55,27 und die Standardabweichung bei 12,5 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose der HM 25 und die älteste 84 Jahre alt. 77 Patientinnen und damit 65,8% waren zu diesem Zeitpunkt 50 Jahre oder älter und 40 (34,2%) unter 50 Jahre alt.

Symptome und Performance Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Hirnmetastasen

Merkmale der Patientinnen	Absolute Häufigkeiten (n = 117)	Relative Häufigkeiten (%)
Extrakraniell metastasiert zum Zeitpunkt der Diagnose der HM:		
Ja	89	76,1
Nein	29	24,8
Anzahl der Symptome:		
Mindestens 1 klinisches Symptom	41	35,0
>1 klinisches Symptom	51	43,6
Asymptomatisch	15	12,8
unbekannt	10	8,5
Symptome:		
Kopfschmerzen	28	23,9
Schwindel	28	23,9
Störung der Motorik	25	21,4
Sehstörung	22	18,8
Mentale oder kognitive Beeinträchtigung	16	13,7
Erbrechen	14	12,0
Übelkeit	7	6,0
Symptomatischer Anfall	10	8,5

Ergebnisse

Andere/weitere Symptome (Sensibilitätsstörung, Geschmacksstörung, Schluckstörung, Facialisparese)	16	13,7
---	----	------

Tabelle 4.8 Symptome und Performance Status bei Diagnose der HM

Lag zum Zeitpunkt der HM Diagnose eine klinische Symptomatik vor?:

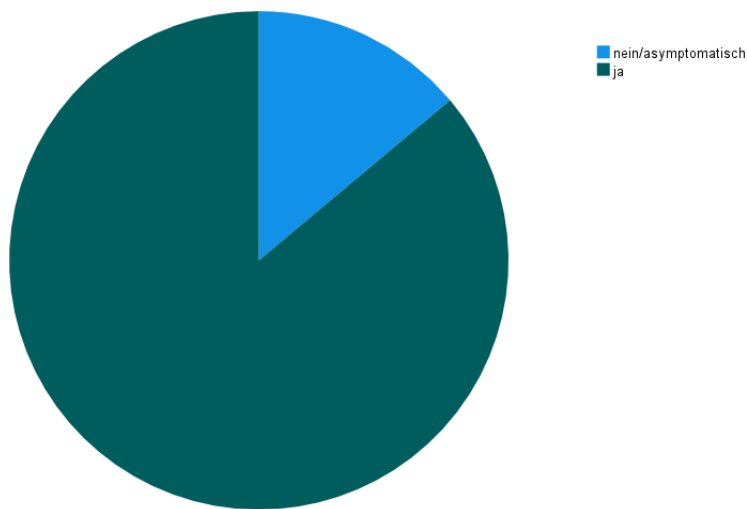


Diagramm 4.5: Kreisdiagramm: Klinische Symptome bei Diagnose der HM (1)

Anzahl an klinischen Symptomen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der HM:

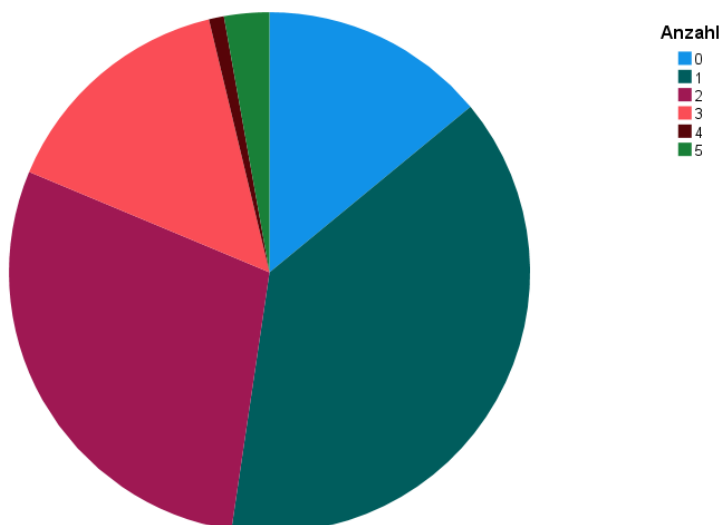


Diagramm 4.6: Kreisdiagramm: Klinische Symptome bei Diagnose der HM (2)

Ergebnisse

Bei 93 Patientinnen (79,5%) lagen bei Diagnose der Hirnmetastasen klinische Symptome vor, die zur bildgebenden Diagnostik führten. 15 Patientinnen (12,8%) waren asymptomatisch und bei 9 Patientinnen war keine genaue Angabe hinsichtlich der Symptomatik dokumentiert.

43,6 % der Patientinnen zeigten mehr als ein klinisches Symptom.

Am häufigsten waren Cephalgie und Schwindel bei je 28 Patientinnen (23,9%), gefolgt von motorischen Funktionsstörungen bei 25 (21,4%) und Sehstörungen bei 22 Patientinnen (18,8%). Weitere häufiger beobachtete Symptome waren mentale oder kognitive Beeinträchtigungen (bei 13,7%), symptomatische Anfälle (bei 8,4%), Erbrechen (12 %) und Übelkeit (6%).

Bei weiteren 13,7 % lagen Sensibilitätsstörungen, Geschmacksstörungen, Schluckstörungen oder eine Facialisparese vor.

20 Patientinnen (17,1%) hatten eine zytologisch gesicherte Meningeosis carcinomatosa, bei einer dieser Patientinnen lag ausschließlich die Meningeosis als Manifestation der intrazerebralen Metastasierung vor.

ECOG zum Zeitpunkt der Diagnose der Hirnmetastasen

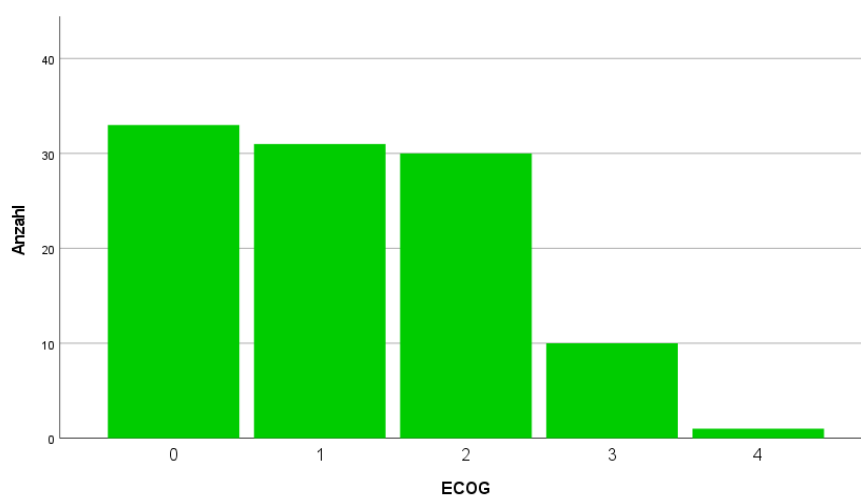


Diagramm 4.7: Balkendiagramm zum ECOG bei Diagnose der HM

33 Patientinnen (28,1%) wiesen zum Zeitpunkt der Diagnose der HM keine Einschränkungen auf und hatten somit einen ECOG von 0. 31 Patientinnen (26,5%) hatten einen ECOG von 1. Einen ECOG von 2 wiesen ähnlich viele, nämlich 30 Patientinnen (25,6%) auf. 10 Patientinnen (8,5%) hatten einen ECOG von 3 und eine Patientin (0,9%) bereits bei der Erstdiagnose der HM einen ECOG von 4.

Zuletzt erhobener ECOG

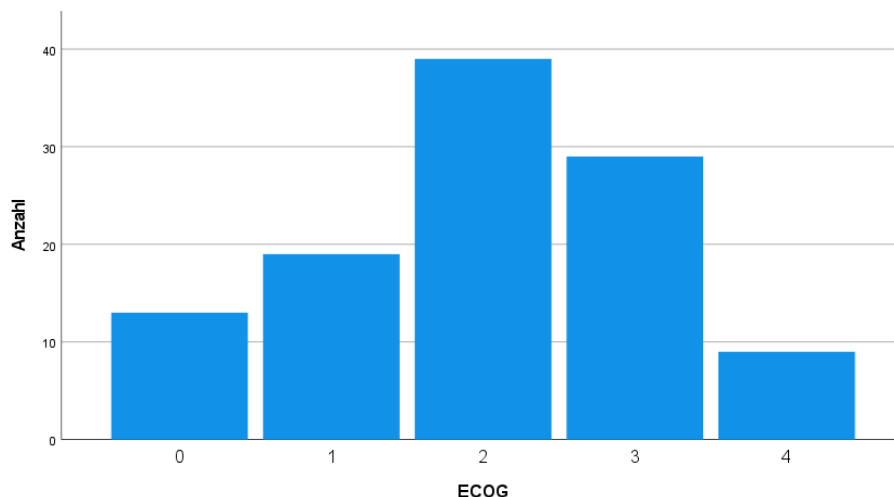


Diagramm 4.8: Balkendiagramm zum zuletzt erhobenen ECOG

Der zuletzt erhobene ECOG ist der Performance Status, der im letzten Tumorboard der Patientin erfasst wurde oder der, der vor dem Tod der Patientin im jeweiligen Arztbrief erfasst wurde.

Im Vergleich zu zuvor zeigten nur noch 13 Patientinnen (11,1%) einen ECOG von 0 und 19 Patientinnen (16,2%) einen ECOG von 1 mit nur geringen Einschränkungen. Insgesamt 77 Patientinnen zeigten einen ECOG von 2 oder einen noch schlechteren Performance Status, davon 39 (33,2%) einen ECOG von 2, 29 (24,8%) einen ECOG von 3 und 9 (7,7%) einen ECOG von 4.

Diagnostik und radiologische Muster der Hirnmetastasen

Merkmale der Hirnmetastasen	Absolute Häufigkeiten (n = 117)	Relative Häufigkeiten (%)
Art der primären Diagnostik:		
MRT	92	78,6
CCT	19	16,2
Unbekannt/kein Bericht	6	5,1
Anzahl:		
1	30	25,6
2	19	16,2
3	2	1,7
4	5	4,3
>4	53	45,3

Ergebnisse

Lokalisation:		
Vordere Schädelgrube	29	24,8
Hintere Schädelgrube	25	21,4
Vordere und hintere Schädelgrube	48	41,0
Meningeal	4	3,4
Vordere und hintere Schädelgrube sowie meningeal	5	4,3
Hintere Schädelgrube und meningeal	2	1,7
unbekannt	4	3,4
Mittellinienverlagerung	15	12,8
HER2/neu Rezeptorstatus:		
HER2-positiv	21	17,9
HER2-negativ	21	17,9
Keine Histologie vorhanden	75	64,1
Progesteronrezeptorstatus:		
PR-positiv	9	7,7
PR-negativ	43	29,1
Keine Histologie vorhanden	74	63,2
Östrogenrezeptorstatus:		
ER-positiv	13	11,1
ER-negativ	30	25,6
Keine Histologie vorhanden	74	63,2
Zytologisch gesicherte Meningeosis carcinomatosa	20	17,1

Tabelle 4.10: Merkmale der Hirnmetastasen

Ergebnisse

Die primäre Diagnostik erfolgte zum überwiegenden Teil, in 78,6% der Fälle, durch ein MRT des Schädels. Bei 16 Patientinnen (16,2%) erfolgte zunächst ein kraniales CT (CCT) und meist im Anschluss ein MRT.

Hinsichtlich der Symptomatik und Therapieentscheidung war relevant, dass bei 15 Patientinnen (12,8%) eine Mittellinienverlagerung diagnostiziert wurde.

Von den resezierten und histologisch untersuchten HM waren 21 HER2 Rezeptor positiv und genauso viele HER2 Rezeptor negativ (jeweils 17,9%). Progesteronrezeptor positiv waren nur neun Metastasen (7,7%), während 43 PR negativ waren (29,1%). Der Östrogenrezeptorstatus fiel bei 13 HM (11,1%) positiv und bei 30 (25,6%) negativ aus.

Bei 30 Patientinnen (25,6%) lag zum Zeitpunkt der Diagnose eine singuläre HM vor. Bei 53 Patientinnen (45,3%) wurden bereits über vier intrakranielle Metastasen diagnostiziert. 19 Patientinnen (16,2%) hatten genau 2 zerebrale Metastasen, zwei Patientinnen (1,7%) hatten drei HM und bei fünf Patientinnen (4,3%) wurden radiologisch vier HM (4,3%) diagnostiziert.

Da in den GPA nicht die exakte Anzahl der HM zur Schätzung der Prognose eingeht, wurde die Anzahl anschließend in die Kategorien 1 HM oder mehr als eine HM dichotomisiert:

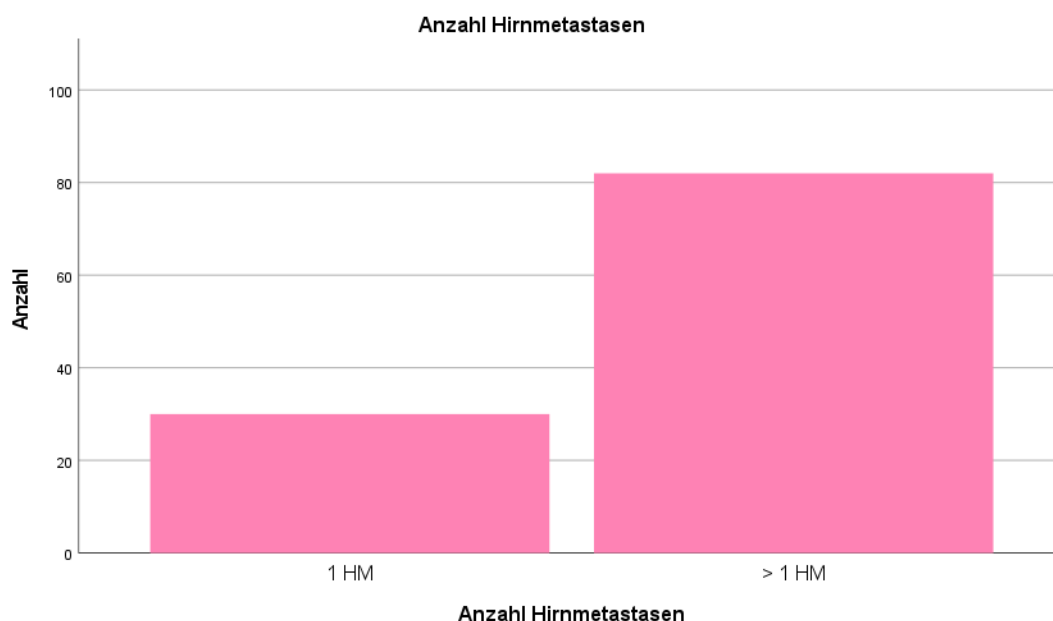


Diagramm 4.9: Balkendiagramm Anzahl Hirnmetastasen (1 HM/ >1 HM)

Radiologische Muster der Hirnmetastasen

In 29 Fällen (24,8%) waren die HM in der vorderen Schädelgrube lokalisiert, in der hinteren bei 25 (21,4%). Häufiger fanden sich sowohl in der vorderen als auch in der hinteren Schädelgrube Metastasen, dies war bei 48 Patientinnen (41%) der Fall. Meningeale HM hatten vier Patientinnen (3,4%) und HM an allen drei zuvor genannten Lokalisationen fünf Patientinnen (4,3%). Bei zwei Patientinnen (1,7%) lagen zerebelläre und gleichzeitig meningeale HM vor.

	Triple-negativ	HER2-positiv	Luminal Like
Vordere Schädelgrube	9 (40,9%)	6 (27,3%)	7 (31,8%)
Hintere Schädelgrube	8 (34,8%)	31(47,8%)	4 (17,4%)
Beide Schädelgruben	13 (28,3%)	19 (41,3%)	14 (30,4%)
Meningeal	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
HM vordere und hintere Schädelgrube, meningeal	0	3 (60%)	2 (40%)

Tabelle 4.11: Kreuztabelle zum Zusammenhang der Variablen Lokalisation der HM und intrinsischer Subtyp (n = 111)

Der Zusammenhang der kategorialen Variablen „Lokalisation der HM“ und „intrinsischer Subtyp des Tumors“ wurde in einer Kreuztabelle untersucht. Bei der Durchführung des Chi-Quadrat-Tests zur Frage nach einem statistischen Zusammenhang dieser Werte fanden sich keine signifikanten Ergebnisse. Zur vereinfachten Analyse wurden die intrinsischen Subtypen eingeteilt in die Gruppen triple-negativ, HER2-positiv und „luminal like“. Als „luminal like“ gelten Luminal A und Luminal B Tumore mit negativem HER2-Rezeptorstatus wie auch in der Arbeit zu den radiologischen Mustern von HM von Witzel et al. (Witzel et al. 2018).

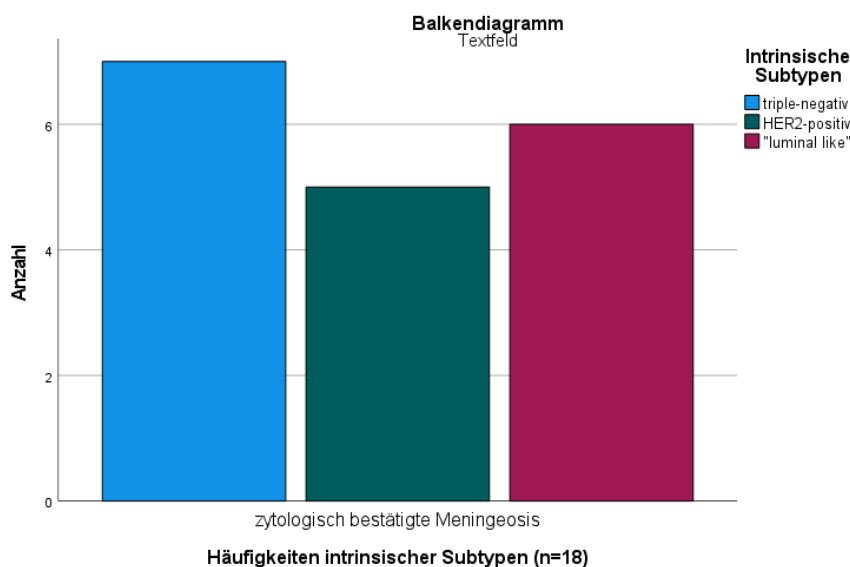


Diagramm 4.10: Balkendiagramm Anzahl der intrinsischen Subtypen bei Meningeosis carcinomatosa

Ergebnisse

In einer weiteren Zusammenhangsanalyse bezüglich der Frage, ob der intrinsische Subtyp des Tumors und die Lokalisation der HM zusammenhängen, wurde die Häufigkeitsverteilung der Subtypen bei Patientinnen mit zytologisch gesicherter Meningeosis carcinomatosa untersucht. Es handelte sich dabei um insgesamt 20 Patientinnen, bei 18 von ihnen konnte der Subtyp des Tumors in die Analyse mit eingehen. Auch hier fand sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Korrelationsnachweis. 38,9 % der 18 Patientinnen mit Meningeosis hatten einen triple-negativen Primärtumor, 27,8% und damit die wenigsten zeigten eine Positivität des HER2 Rezeptors und 33,3 % hatten einen „luminal like“ Tumor.

Durchmesser der Hirnmetastasen

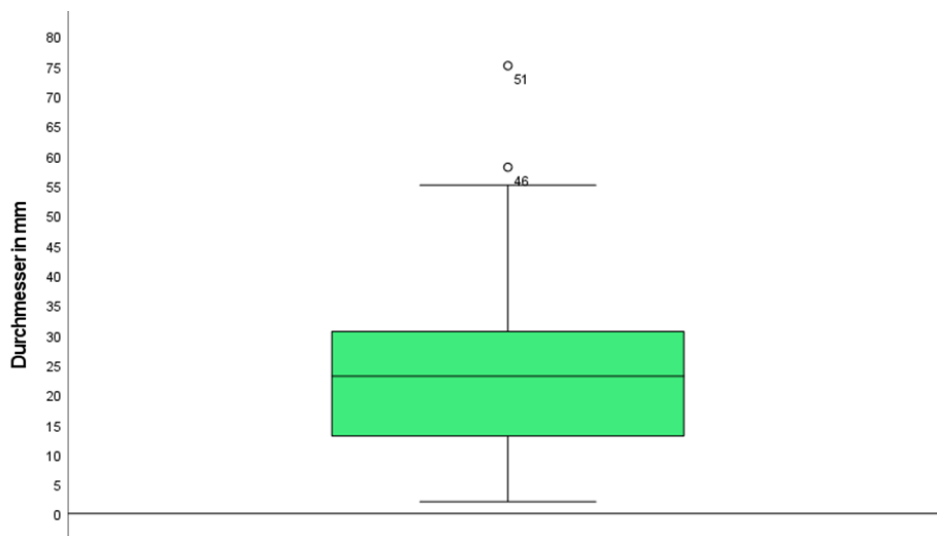


Diagramm 4.11: Boxplot zum maximalen Durchmesser der HM

80 Metastasen wurden ausgemessen. Die größte HM wies dabei eine Größe von 7,5 cm und die kleinste eine von 2 mm auf. Der mediane Durchmesser betrug 23 mm und der Mittelwert 23,20 mm.

HER2-Rezeptorstatus und Größe der Hirnmetastasen

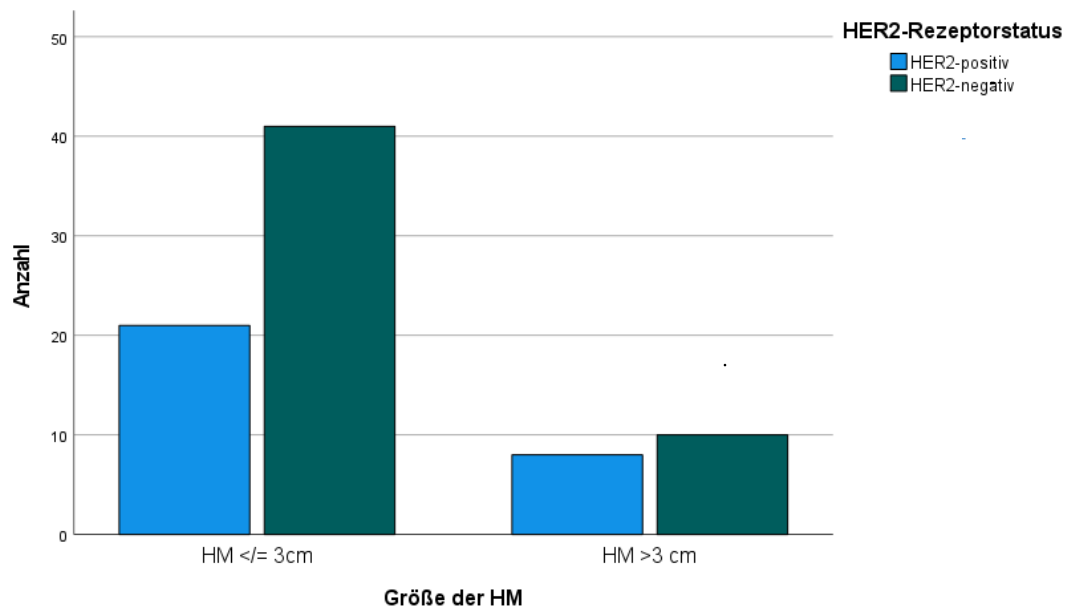


Diagramm 4.12: Balkendiagramm Zusammenhang zwischen Größe der HM und HER2-Rezeptorstatus

Hinsichtlich der Größe der HM wurde der Zusammenhang des maximalen Durchmessers der Metastase und dem HER2-Rezeptorstatus des Primärtumors in einer Kreuztabelle untersucht. Bei 66,1% der HM, die 3 cm oder kleiner waren, lag ein HER2-negativer Rezeptorstatus der Erkrankung zugrunde. Bei den größeren HM von > 3cm waren 44,4% der Primärtumoren HER2-positiv und 55,6 % HER2-negativ. Bei der Durchführung des Chi-Quadrat-Testes bezüglich der Frage eines Zusammenhangs dieser Variablen fand sich kein signifikantes Ergebnis.

Ergebnisse

Therapie der Hirnmetastasen

Therapie der Hirnmetastasen	Absolute Häufigkeiten:	Relative Häufigkeiten (%):
Operation:		
Ja	50	42,7
Nein	61	52,1
Unbekannt	6	5,1
Bestrahlung:		
Ja	102	87,2
Nein	13	11,1
unbekannt	2	1,7
Art der Bestrahlung:		
Ganzhirnbestrahlung	71	60,7
Stereotaktische Bestrahlung	19	16,2
Ganzhirnbestrahlung + stereotaktische Bestrahlung	10	8,5
Ganzhirnbestrahlung + ablative Radiotherapie	1	0,9
unbekannt	2	1,7

Tabelle 4.12: Therapie der HM

50 Patientinnen (42,7%) unterzogen sich einer Operation der HM, während die Mehrheit von 61 (52,1%) ohne chirurgische Resektion blieb. Anders verhielt es sich bei der Bestrahlung, die die allermeisten Patientinnen, nämlich 102 (87,2%), erhielten. Bei 71 Fällen (60,7%) handelte es sich dabei um eine Ganzhirnbestrahlung und bei 19 (16,2%) um eine stereotaktische Bestrahlung. Zehn Patientinnen (8,5%) erhielten sowohl eine stereotaktische als auch eine Ganzhirnbestrahlung und eine Patientin zusätzlich zur Ganzhirnbestrahlung eine ablative Radiotherapie.

Bei 28 Patientinnen (23,9%) wurde im Bericht der Strahlentherapie von therapieassoziierten Nebenwirkungen berichtet. Am häufigsten waren dabei Cephalgie, Schwindel und Übelkeit. Bei 70 Patientinnen (59,8%) wurde berichtet, dass die Bestrahlung ohne Nebenwirkungen gut vertragen wurde. In 19 Fällen lag entweder kein strahlentherapeutischer Bericht vor oder es wurde weder vom Vorhandensein noch von der Abwesenheit von Nebenwirkungen berichtet. Die Langzeitnebenwirkungen der Strahlentherapie, etwa bleibende kognitive Defizite konnten für die Patientinnen retrospektiv nicht hinreichend erfasst werden.

Progression der HM und Überleben

Bei 66 Patientinnen wurde über eine radiologische Progression der HM berichtet. Dabei lag zwischen Diagnose/Primärtherapie und Progression eine mediane Zeit von 6,5 Monaten und eine mittlere Zeit von 9,6 Monaten. Im längsten Fall sind zwischen der initialen Diagnose und radiologischen Progression der Erkrankung 87 Monate und damit über 7 Jahre vergangen.

Zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung, Ende April 2022, waren 22 Patientinnen des Kollektivs (18,8%) radiologisch progressionsfrei und noch am Leben. Bei 14 Patientinnen war der weitere Krankheitsverlauf unbekannt und 81 Patientinnen (69,2%) waren verstorben. Bei nahezu allen Patientinnen steht das metastasierte Karzinom in kausalem Zusammenhang mit dem Tod. Bei einer Patientin wurde über die stationäre Aufnahme aufgrund einer Covid-19 Infektion im selben Monat wie ihr Tod berichtet, aufgrund dessen die zum Tode führende Ursache in diesem Fall unklar bleibt.

4.1.5 Breast GPA

Von Sperduto et al. wurde ein online zur Verfügung stehender Rechner für den GPA entwickelt, mit dem sich der GPA individuell für jede Patientin bestimmen lässt (*GPA Index 2022*). Bei 102 Patientinnen dieser Stichprobe lagen alle für den GPA notwendigen Daten vor, so dass die Ermittlung der Prognosegruppen durchgeführt werden konnte. Für 15 Patientinnen konnte aufgrund fehlender Daten (unbekannter Rezeptorstatus/unklarer ECOG/unklare Anzahl an Metastasen) kein GPA errechnet werden.

Der intrinsische Subtyp wird nach den Autoren des GPA wie folgt definiert:

- BASAL (triple -negativ),
- Luminal A (PR/ER-positiv, HER2-negativ),
- Luminal B („triple-positiv“)
- HER2-positiv (ER/PR-negativ).

Es erfolgt folglich keine Unterteilung des Luminal A und B Subtyps nach der Höhe des Ki-67 Wertes. Daher konnten in der GPA Analyse sieben Patientinnen mitefassen werden, deren Merkmale bei der deskriptiven Statistik aufgrund eines fehlenden Ki-67 als unbekannt nicht in

Ergebnisse

die Häufigkeitsanalyse des intrinsischen Subtyps mit eingegangen sind. In den weiteren Analysen zum Überleben der Patientinnen wurde ebenfalls die Definition von Sperduto et al. für die Subtypen verwendet.

Von den 102 Patientinnen ließen sich 33 (32,4%) in die GPA Gruppe 1, 35 (34,3%) in die Gruppe 2, 28 in die Gruppe 3 (27,5%) und 6 in die Gruppe 4 (5,9%) einteilen. Das nach dem GPA geschätzte mediane Überleben (OS) ist im Balkendiagramm zusätzlich in Klammern mit angegeben.

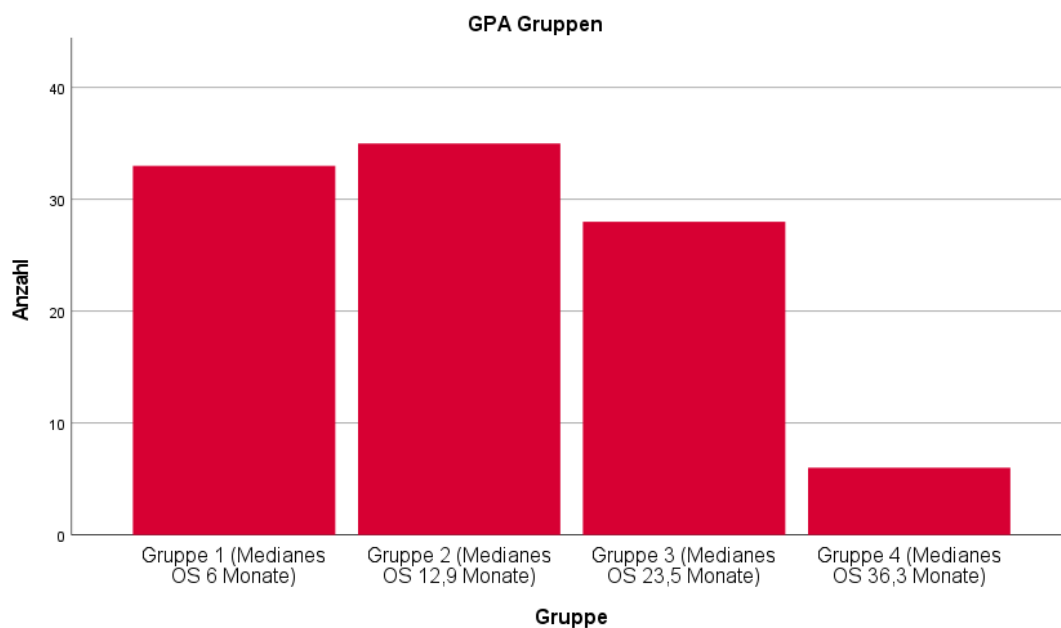


Diagramm 4.13: Balkendiagramm GPA Gruppen

Vergleich Recursive Partitioning Analysis Klassen:

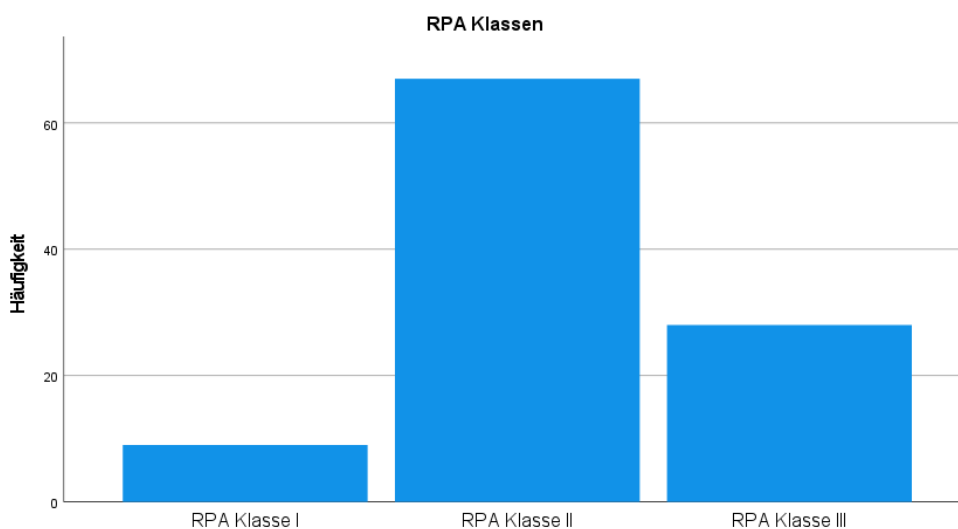


Diagramm 4.13.2: Balkendiagramm RPA Klassen

Die RPA Klasse konnte für 104 Patientinnen des Kollektivs ermittelt werden. Der Klasse I, zu denen Patientinnen unter 65 Jahren in sehr gutem Allgemeinzustand zählen, konnten neun Patientinnen (7,7%) zugeordnet werden. Zu der schlechtesten Prognosegruppe III nach dem RPA werden Patientinnen gezählt, bei denen eine extrakranielle Metastasierung und ein Karnofsky Index von unter 70 % vorliegt: Dies war bei 28 Patientinnen des Kollektivs (23,9%) der Fall. Am häufigsten vertreten mit 57, 3% waren Patientinnen der RPA Klasse II, auf die weder die Kriterien der Klasse I noch die der Gruppe III zutrafen (Gaspar et al. 1997).

4.2 Überlebensanalysen

Patientinnenmerkmal	Absolute Häufigkeit (n = 117)	Relative Häufigkeit (%)
Patientin zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung am 27.04.2022 noch am Leben und ohne radiologische oder öklinische Zeichen der Progression?		
Ja	22	18,8
Nein	81	69,2
Krankheitsverlauf unbekannt/ „lost to follow-up“	14	12,0

Tabelle 4.13: Überlebensstatus der Patientinnen am 27.04.2022

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen (69,2%) waren zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung am 27.04.2022 im Verlauf der Erkrankung verstorben. Bei 14 Patientinnen, die nicht weiter in der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, konnte der Krankheitsverlauf nicht eruiert und folglich auch keine Angabe über deren Überlebensstatus gemacht werden. Bei den 22 Patientinnen, die noch in Behandlung sind, wird für die BMBC alle 6 Monate ein Follow-up bezüglich der Frage nach Progression der Erkrankung durchgeführt.

Ergebnisse

Die mediane Überlebenszeit wurde nach Kaplan Meier für diese Stichprobe auf 13 Monate geschätzt. Die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (95%-KI) lag bei 3,99 Monaten und die obere bei 22 Monaten.

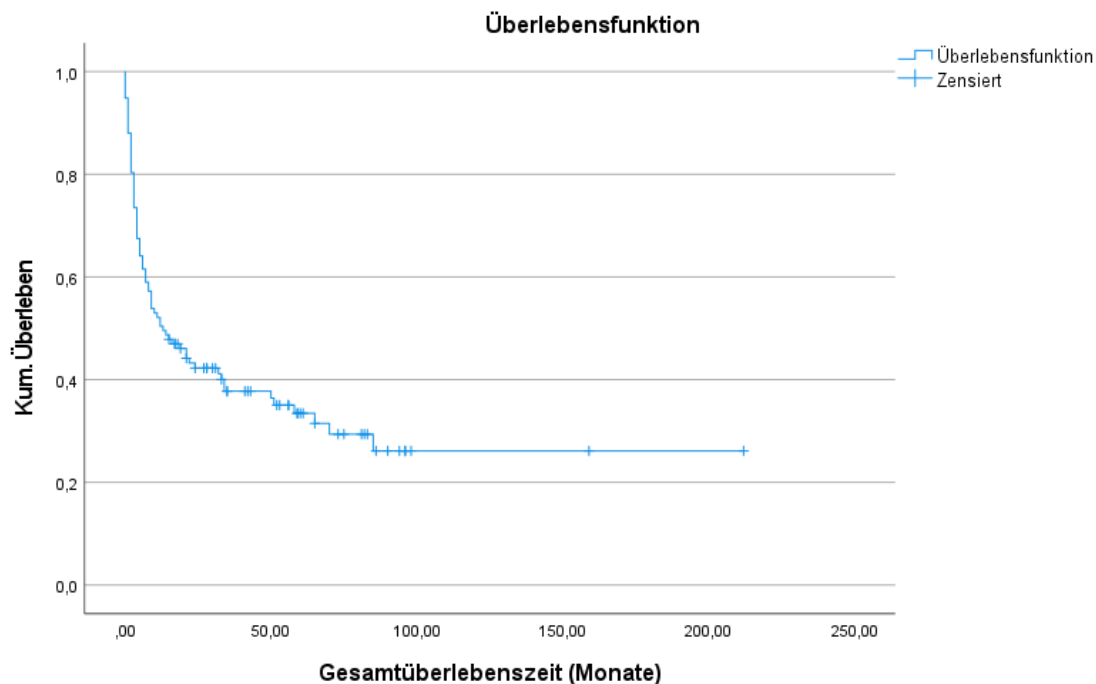


Abbildung 4.14: Kaplan Meier Kurve zur Gesamtüberlebenszeit des Kollektivs (n = 117)

Im Folgenden wurde die Schätzung der Überlebenszeit nach Kaplan Meier unter dem Einfluss verschiedener für den Breast GPA erhobener Variablen durchgeführt. Als Gesamtüberlebenszeit wurde die Zeit zwischen Erstdiagnose der Hirnmetastasen und Todesdatum ermittelt. Als zensiert gelten hierbei Patientinnen, die am Ende der Datenerhebung, dem 27.04.2022 nicht verstorben sind und solche, deren weiterer Krankheitsverlauf oder Todesdatum nicht ermittelt werden konnte. Verglichen wurden die Überlebenszeiten der einzelnen Gruppen mit dem Log-Rank-Test oder dem Breslow Test (wenn sich die Überlebenskurven kreuzten).

4.2.1 Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss des Alters und Performancestatus

Alter

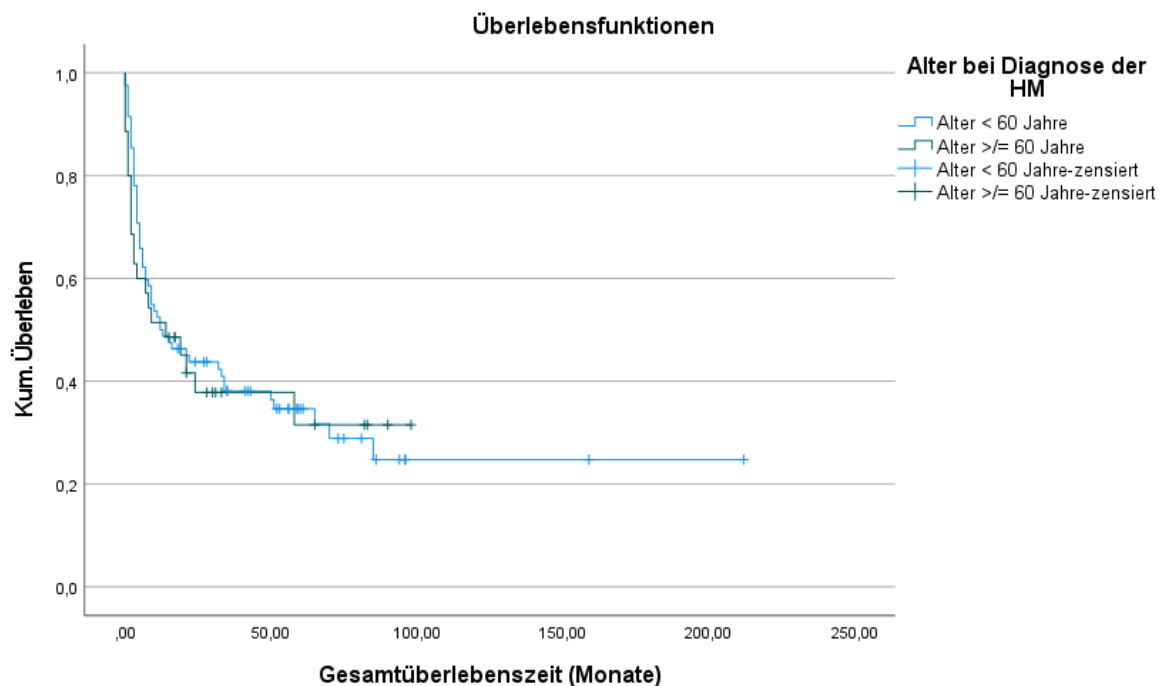


Abbildung 4.15: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Alters ($n = 117$, $p = 0,376$)

Um den Einfluss des Alters auf die Gesamtüberlebenszeit zu ermitteln, wurde das Kollektiv in eine Gruppe von Patientinnen, die 60 Jahre oder jünger waren und eine, die älter als 60 Jahre waren, dichotomisiert. So ist es auch für die Ermittlung des GPA vorgesehen (*GPA Index 2022*). Hier fand sich mit $p = 0,376$ kein relevantes Ergebnis. In der Gruppe der unter 60-Jährigen gab es 82 Ereignisse, in der der Älteren 35 Ereignisse ($n = 117$).

Auch wenn die Dichotomisierung in eine Gruppe mit einem Alter unter 50 Jahren und eine Gruppe über 50 Jahren durchgeführt wird, findet sich kein relevantes Ergebnis. Ebenso wenig, wenn eine genauere Aufteilung der Altersgruppen in fünf Klassen von <35-Jährigen, 35-44-Jährigen, 45-54-Jährigen, 55-65-Jährigen und > 65-Jährigen durchgeführt wird. Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse wird hier auf eine Darstellung der beiden letztgenannten Ergebnisse in Diagrammform verzichtet.

Performancestatus

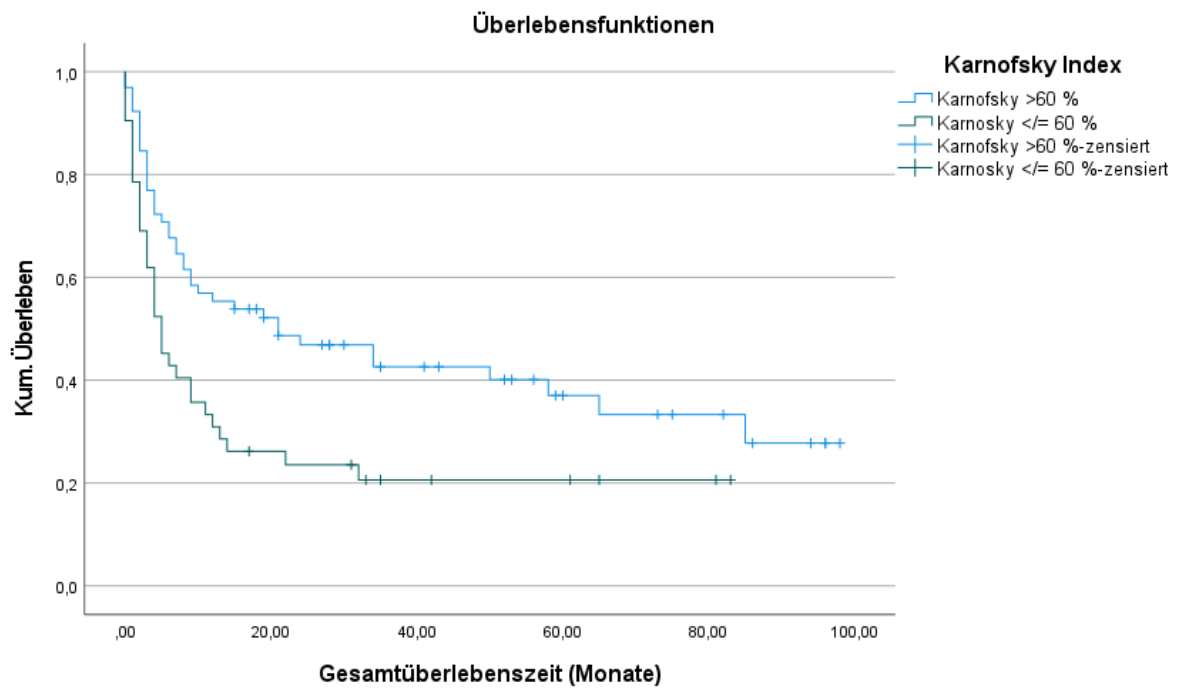


Abbildung 4.16: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Karnofsky Index (n = 107, p = 0,009)

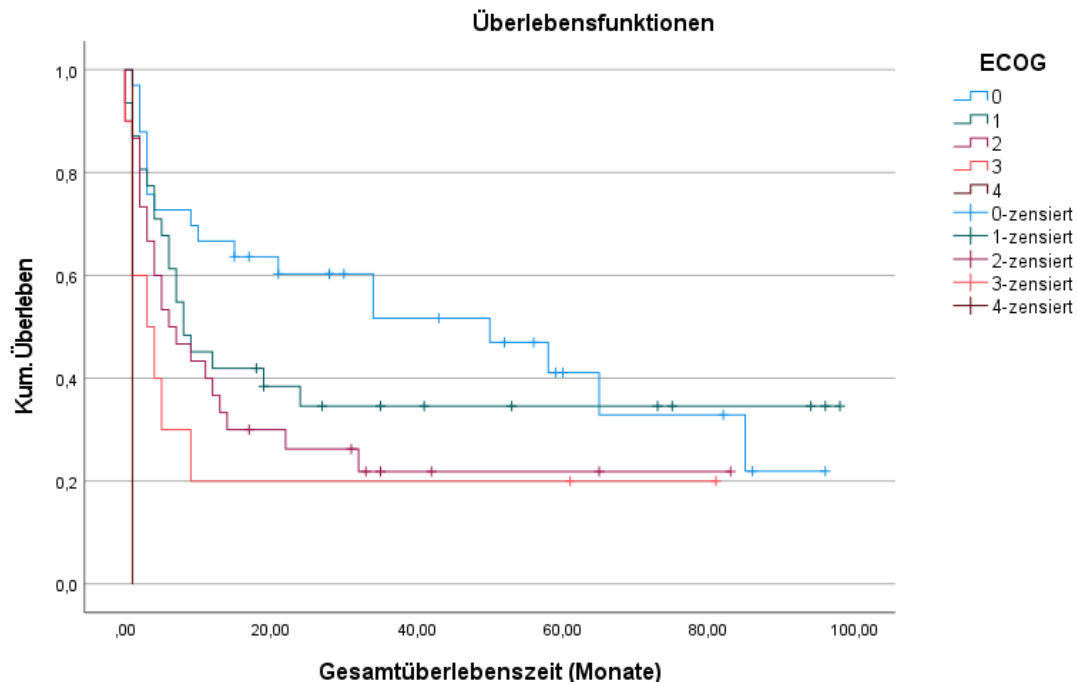


Abbildung 4.17: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des ECOG (n = 105, p = 0,004)

Anders als beim Alter verhielt es sich bei der Analyse des Einflusses des Performancestatus der Patientinnen. Hier zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit **p = 0,009** für den Einfluss der gemäß des GPA dichotomisierten Variable „Karnofsky Index“ ($\leq 60\%$ vs. $>60\%$). Die mediane

Überlebenszeit betrug in der Gruppe derer mit besserem Performancestatus 21 Monate (95%-KI 0,000-42,176) mit 40 Ereignissen und in der Gruppe derer mit einem Karnofsky Index von 60 % oder schlechter gerade einmal fünf Monate (95% KI 2,629-7,371) mit 30 Ereignissen. Ebenfalls statistisch signifikant ist die genauere Untersuchung des Performancestatuses nach dem ECOG der Patientinnen (n = 105, **p = 0,004**), der hier der Vollständigkeit halber analysiert wurde.

4.2.2 Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss des intrinsischen Subtyps des Mammakarzinoms

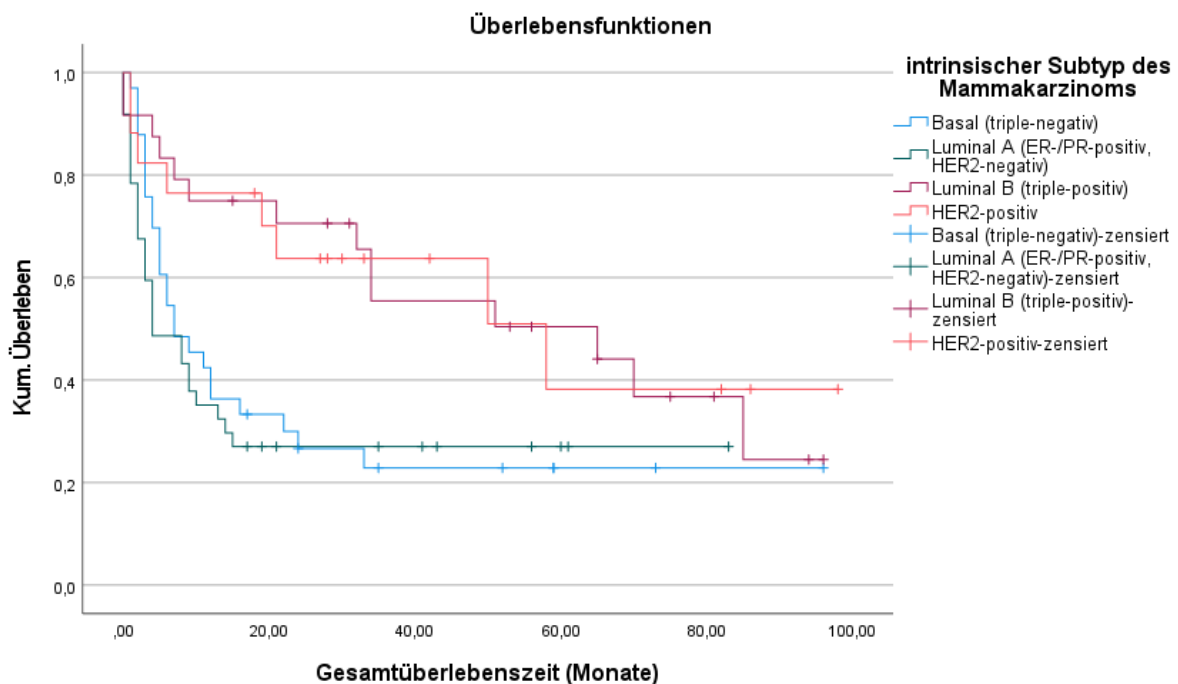


Abbildung 4.18: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des intrinsischen Subtyps des Tumors (n=111, p=0,002)

In der Analyse der intrinsischen Subtypen zeigte sich ebenfalls ein relevantes Ergebnis **mit p = 0,002**. Der Subtyp konnte für n=111 Tumoren ermittelt werden.

In der Gruppe der Patientinnen mit triple-negativen Tumoren gab es 25 Ereignisse. Der Schätzwert für das mediane Überleben sind hier 7 Monate (95%-KI 1,373-12,627). In der Gruppe der Luminal A Tumoren gab es 27 Ereignisse, das mediane geschätzte Überleben ist hier am kürzesten mit 4 Monaten (95%-KI=0,000-8,8966).

Deutlich längere Schätzer für die Überlebenszeit finden sich in den Gruppen der Patientinnen mit „triple-positiven“ Tumoren und HER2-positiven Tumoren. Bei den Patientinnen mit „triple-positiven“ Tumoren wurden 14 Ereignisse beobachtet und die mediane Überlebenszeit (mit 95%-KI= 5,226-124,774) auf 65 Monate am längsten geschätzt. Bei Patientinnen mit HER2-

positiven Tumoren traten im Beobachtungszeitraum die wenigsten Todesfälle, nämlich acht auf. Das mediane Überleben wird auf 58 Monate geschätzt (95%-KI: 13,4-102,600).

4.2.3 Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen

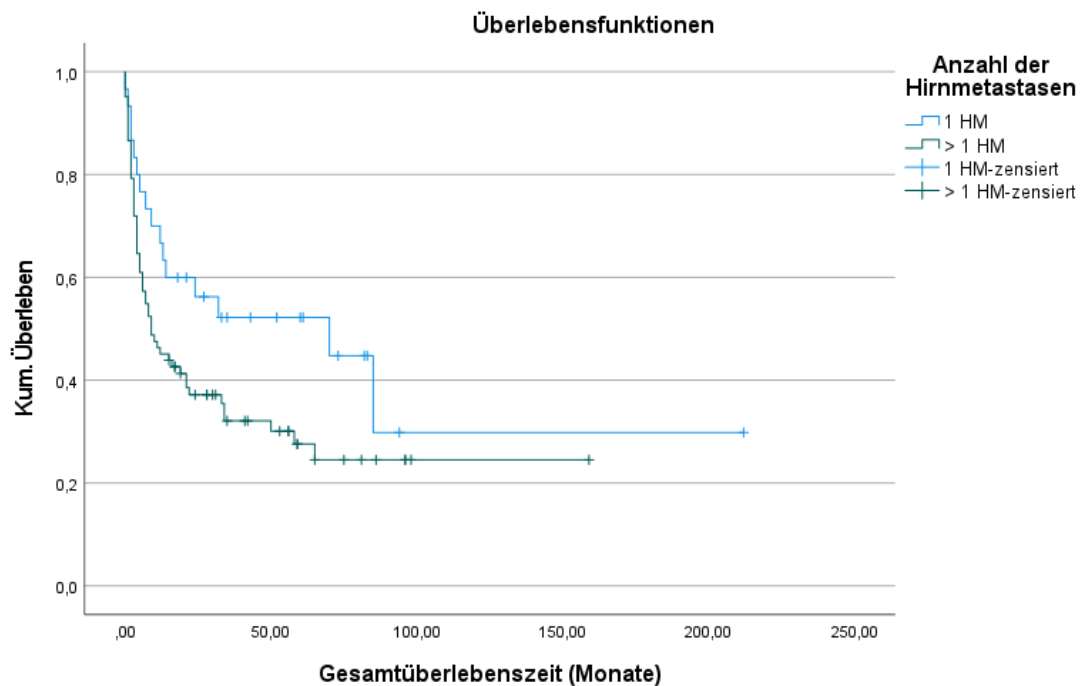


Abbildung 4.19: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Anzahl der HM ($p=0,054$, $n=112$)

Es wurde dichotomisiert in die Gruppe von Patientinnen mit genau einer Metastase und solche mit mehr als einer Metastase. Hier zeigte sich trotz einer deutlichen Tendenz statistisch kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,054$, $n = 112$). Die geschätzten medianen Überlebenszeiten dieser beiden Gruppen haben hier eine große Differenz: Bei nur einer HM beträgt sie 70 Monate (95%-KI 0,000-152,981), bei mehr als einer HM beträgt sie 9 Monate (95%KI: 1,741-16,259).

4.2.4 Kaplan Meier Überlebensanalyse zum Einfluss des Vorhandenseins extrakranieller Metastasen

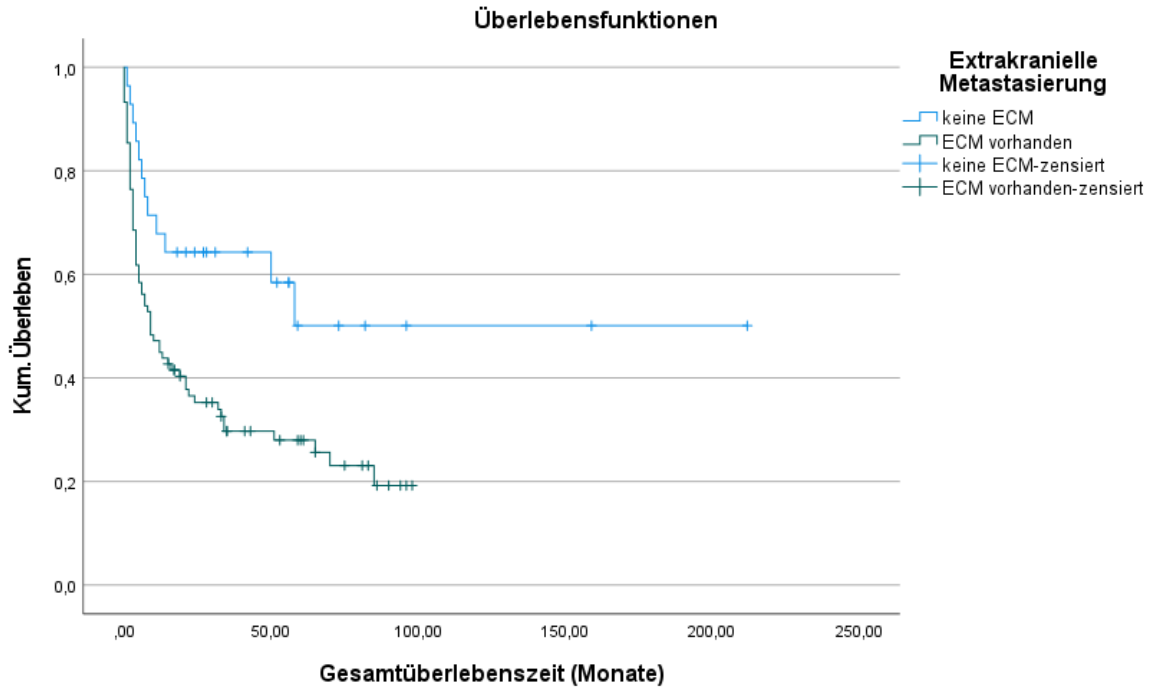


Abbildung 4.20: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der extrakraniellen Metastasierung (n=117, p=0,007)

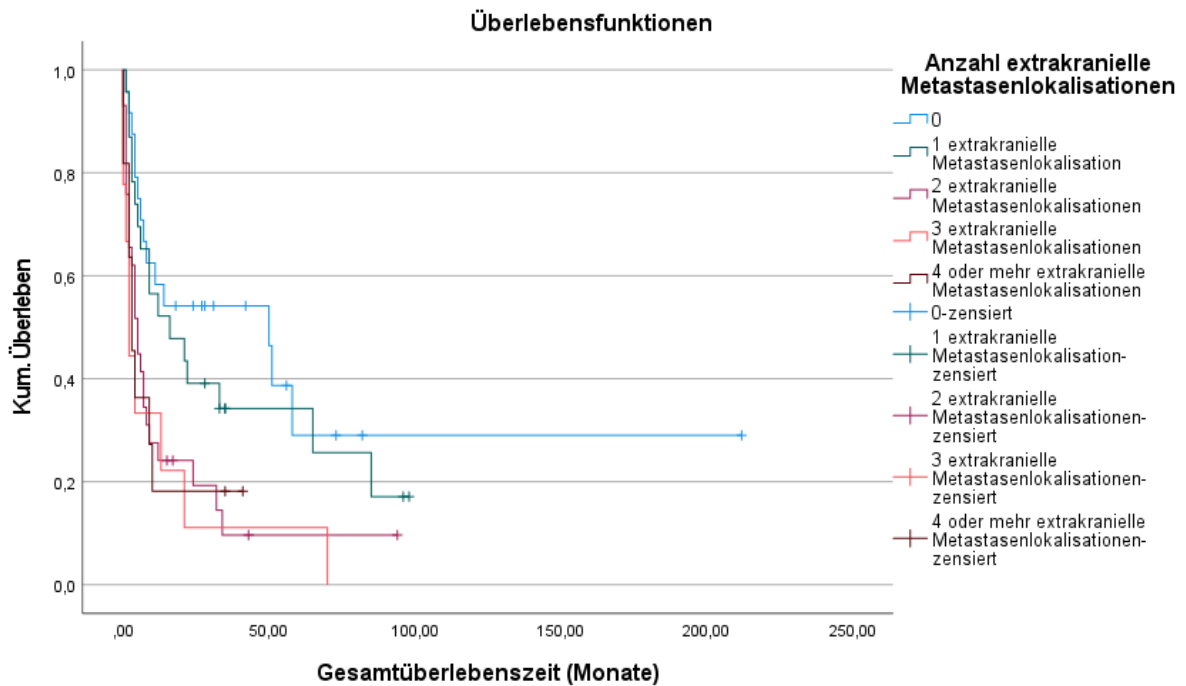


Abbildung 4.21: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Anzahl extrakranieller Metastasenlokalisationen (n=117, p = 0,003)

Die letzte für den GPA wichtige Variable, die analysiert wurde, ist die Frage nach Vorhandensein extrakranieller Metastasen bei Diagnose der HM. Bei deren Analyse zeigte sich ein signifikantes Ergebnis mit $p = 0,007$. In der Gruppe derer, die frei von extrakraniellen Metastasen waren, traten 12 Ereignisse auf. Das mittlere Überleben betrug hier 116 Monate (95%-KI: 74,887-157,392). Bei Vorhandensein extrakranieller Metastasen lag das mediane Überleben bei 13 Monaten (95%-KI: 3,991-22,009).

Auch der Einfluss der genauen Anzahl der extrakraniellen Metastasen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis mit $p = 0,003$. Die Stichprobe ist dabei aufgeteilt in Subgruppen von Patientinnen mit 0, 1, 2, 3, 4 oder mehr extrakraniellen Orten der Metastasierung. Die Patientinnen ohne Fernmetastasen haben die beste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 50 Monaten (95%-KI: 4,963-95,037). Bei Patientinnen mit vier oder mehr Fernmetastasenlokalisationen beträgt diese Zeit nur noch einen Monat (95%KI: 0,842-5,158). Wenn neben der zerebralen Metastasierung noch genau ein weiterer Ort der Fernmetastasierung bekannt war, lag die mediane Überlebenszeit immerhin noch bei 16 Monaten (95%KI: 0,00-34,782).

4.2.5 Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Graded Prognostic Assessment Gruppenzuordnung

Nachdem der Einfluss aller, für den Breast GPA entscheidende Variablen analysiert wurden, wurde auch für die zuvor vorgestellte GPA-Zuordnung eine Schätzung der Überlebenszeit durchgeführt. Die Ergebnisse sind denen der geschätzten medianen Überlebenszeiten, die Sperduto et al. bei der letzten Aktualisierung des Score 2020 ermittelt haben, gegenübergestellt.

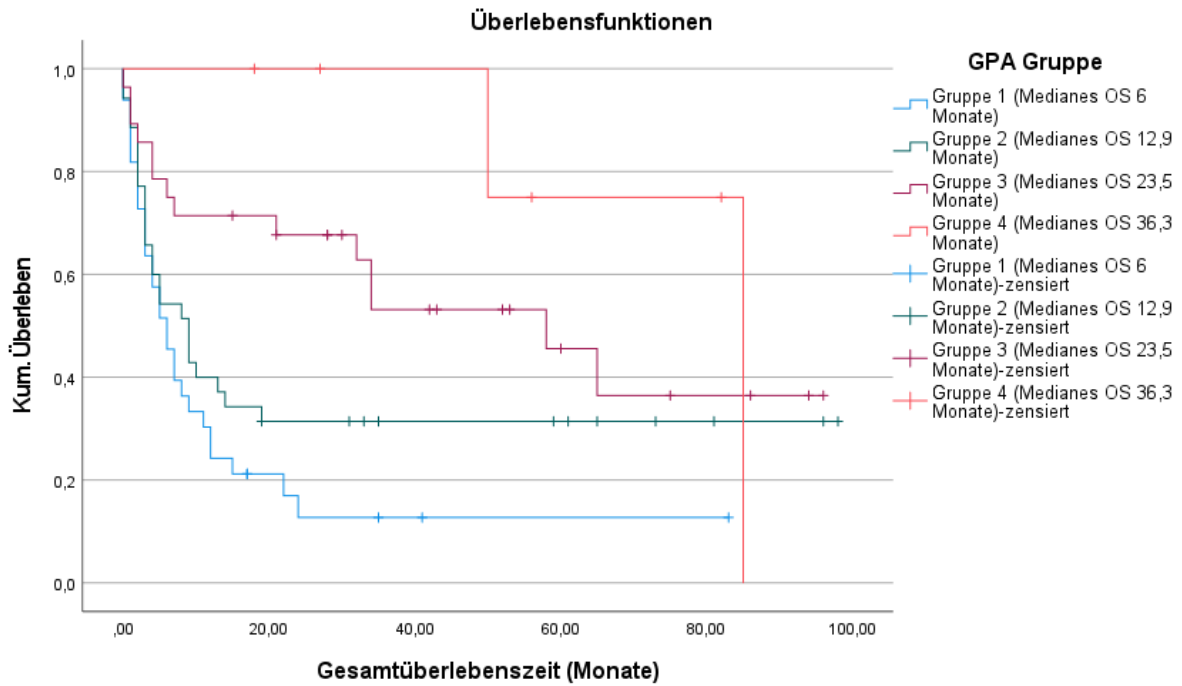


Abbildung 4.22: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der GPA Gruppeneinordnung (n=102, p=0,001)

Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis mit **p = 0,001**.

GPA Klasse	Anzahl Patientinnen (n = 102)	Anzahl Ereignisse	Nach GPA angenommene mediane Überlebenszeit (Monate)	Schätzer der medianen Überlebenszeit (Monate)	95%-Konfidenzintervall
Gruppe 1	33	28	6	6	3,197-8,803
Gruppe 2	35	24	12,9	9	4,218-13,782
Gruppe 3	28	14	23,5	58	30,513-85,487
Gruppe 4	6	2	36,3	85	-

Tabelle 4.14 GPA Darstellung Überlebensanalyse

Vor allem in der Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigten sich Übereinstimmungen mit der durch den GPA geschätzten Überlebenszeit und der geschätzten Überlebenszeit der Stichprobe. In **Gruppe 1** traten 28 Ereignisse bei 33 Patientinnen auf, die mediane Überlebenszeit entspricht der von Sperduto et al. angenommenen von 6 Monaten. In **Gruppe 2** (35 Patientinnen, 24 Ereignisse) war die Zeit mit 9 Monaten 3,9 Monate kürzer. In **Gruppe 3** traten nur bei der

Hälfte der Patientinnen Ereignisse auf (insgesamt 14) und das mediane Überleben lag mit 58 Monaten mehr als doppelt so hoch wie das der GPA Schätzung (Differenz von 34,5 Monate). Die Obergrenze des 95%-KI lag sogar bei 85 Monaten. In **Gruppe 4**, zu der nur sechs Patientinnen gerechnet werden konnten, traten nur zwei Ereignisse auf, weshalb kein Median der Überlebenszeit errechnet werden konnte. Das geschätzte mittlere Überleben lag bei 76,250 Monaten (95%KI: 10,717-55,246).

4.2.6 Kaplan Meier Analyse zum Einfluss der RPA Klassenzuordnung

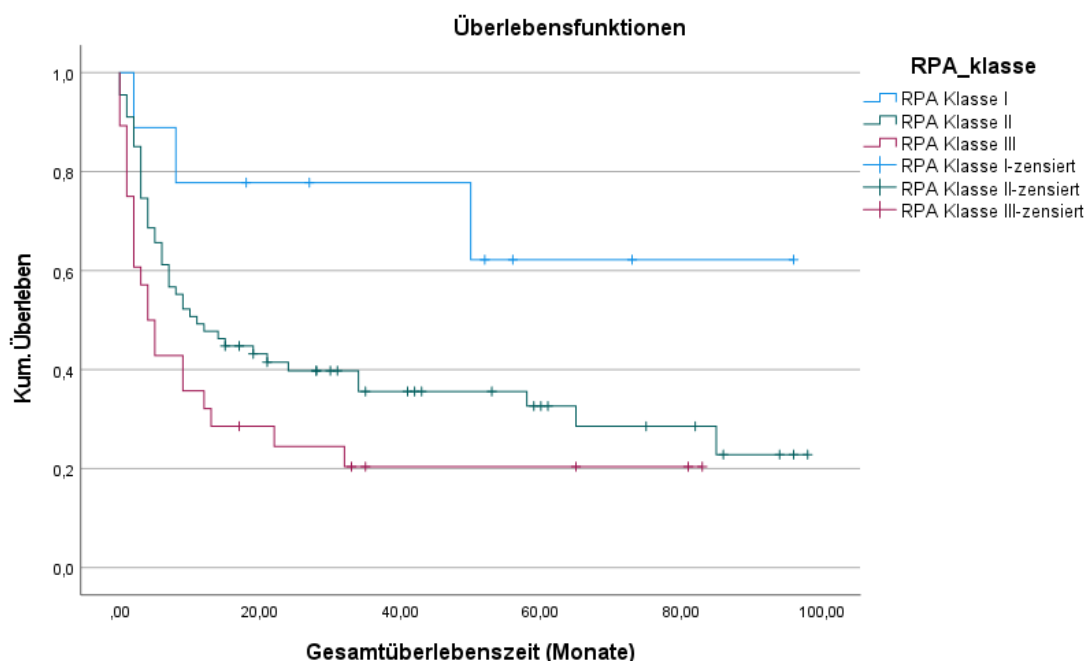


Abbildung 4.22.1 Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der RPA Klassenzuordnung (n=104, p=0,023)

Für die RPA Klassenzuordnung nach Gaspar et al. fand sich ein signifikanter Effekt mit $p = 0,023$. Für die Überlebenszeiten der drei Klassen fanden sich folgende Überlebenszeiten:

RPA Klasse	Anzahl Patientinnen (n = 104)	Anzahl Ereignisse	Schätzer der medianen Überlebenszeit (Monate)	95%-Konfidenzintervall
Klasse I	33	3	-	-
Klasse II	35	45	11	2,979-19,021
Klasse III	28	33	4	1,407-6,593

Tabelle 4.14.1: RPA Darstellung Überlebensanalyse

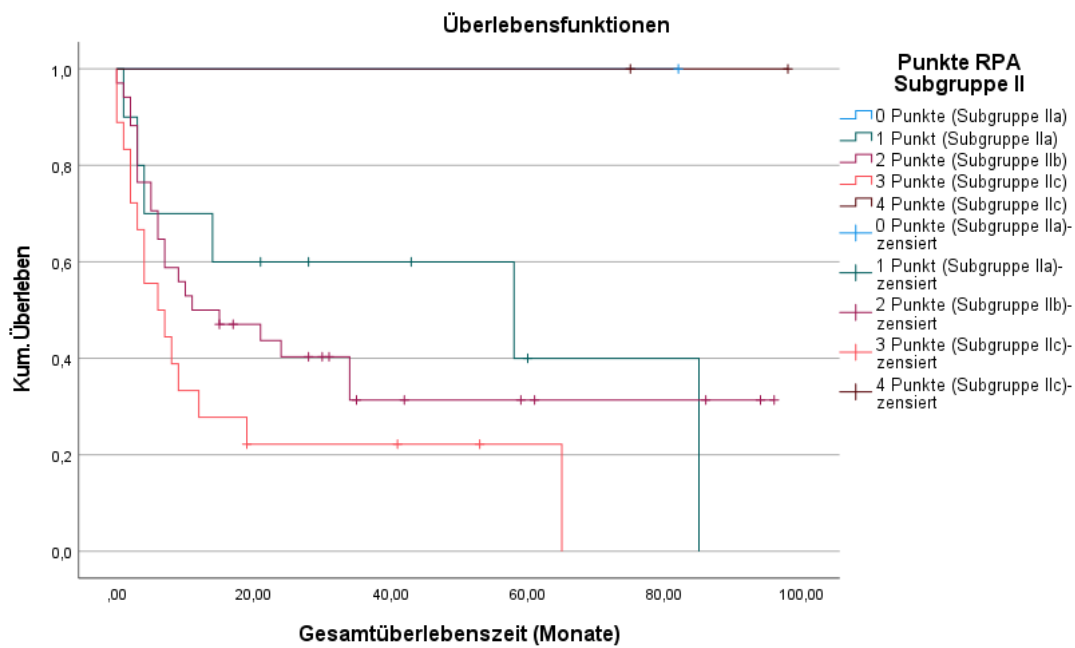


Abbildung 4.22.2 Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der RPA Subgruppenzuordnung Klasse II (n=65, p=0,117)

Die Unterteilung der RPA Gruppe II in die Subgruppen II a, b und c gemäß Yamamoto et al. konnte bei 65 Patientinnen durchgeführt und eine entsprechende Punktzahl ermittelt werden. Es fanden sich mit $p = 0,117$ keine signifikanten Ergebnisse.

4.2.7 Kaplan Meier Überlebensanalysen zum Einfluss der Therapie der HM

Im Folgenden wurden weitere Variablen analysiert, bei denen ein Einfluss auf das Gesamtüberleben angenommen wird oder ein solcher von Interesse ist. Hier liegt der Fokus auf dem Einfluss der verschiedenen Therapieverfahren.

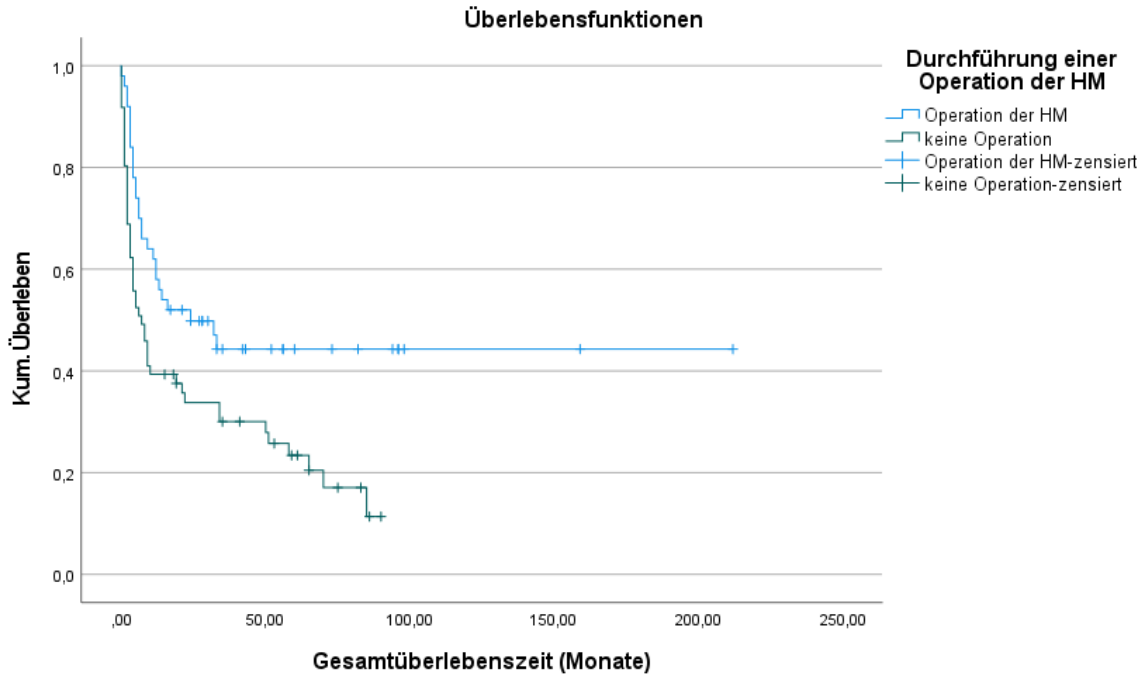


Abbildung 4.23: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Operation der HM (n=111, p=0,007)

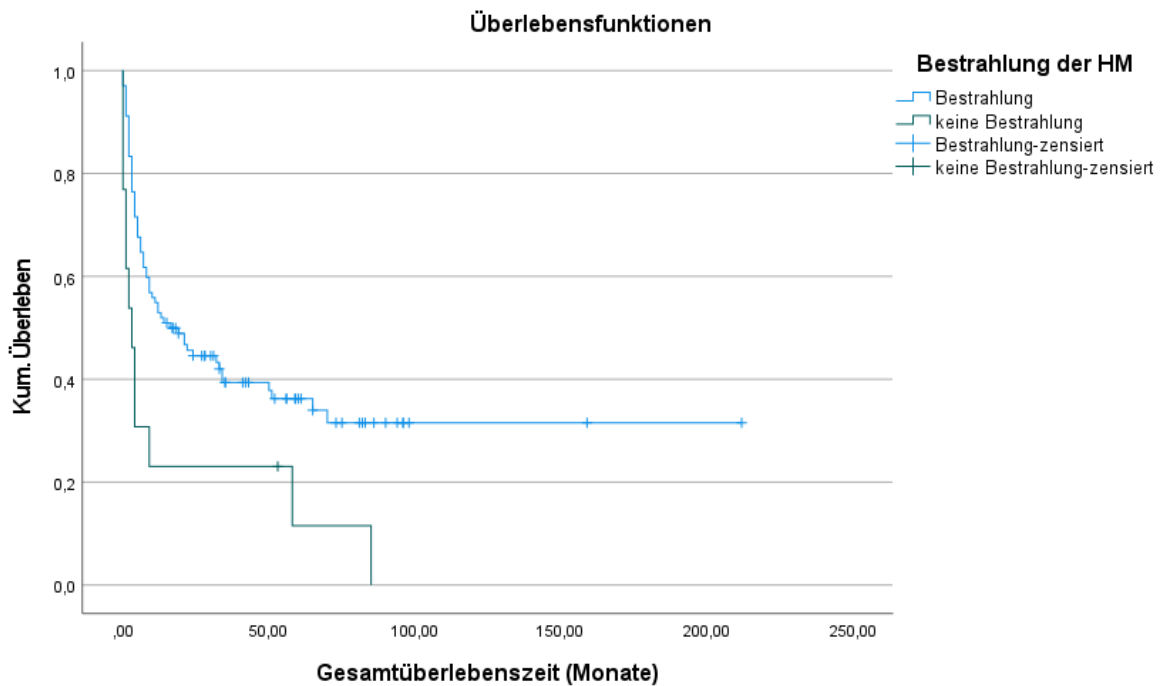


Abbildung 4.24: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Bestrahlung der HM (n = 115, p = 0,002)

Ergebnisse

Sowohl bei der Kaplan Meier Schätzung zur Durchführung einer Operation als auch zur Durchführung der Bestrahlung zeigten sich statistisch relevante Ergebnisse:

Bei den 50 Patientinnen, deren **HM reseziert** wurden, traten 27 Ereignisse auf. Das geschätzte Überleben lag hier bei einem Median von 24 Monaten (95%-KI: 0,235-47,765). In der Gruppe derer, die keine **Operation** erhielten, traten 48 Ereignisse bei 61 Patientinnen auf. Das geschätzte Überleben lag in der Gruppe der resezierten deutlich niedriger bei median 7 Monaten mit einem Maximum von fast 20 Monaten im Konfidenzintervall (95%-KI: 2,203-19,797). Der p-Wert für die Durchführung einer Operation lag bei **p = 0,007**.

Auch der Einfluss der Durchführung einer **Bestrahlung** der Hirnmetastasen auf das Überleben zeigte sich statistisch signifikant **mit p = 0,002**. 13 Patientinnen wurden nicht bestrahlt, wobei bei 12 von ihnen ein Ereignis ermittelt werden konnte und die 13. als „lost to follow-up“ zensiert wurde. Das geschätzte mediane Überleben lag bei nur 3 Monaten (95%-KI: 0,358-5,642). Unter diesen Patientinnen finden sich auch die beiden Patientinnen, die keinerlei Therapie erhielten und innerhalb von wenigen Wochen verstarben. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen von 102 erhielt eine Bestrahlung der zerebralen Metastasen. Hier traten im weiteren Beobachtungsverlauf 64 Ereignisse auf. Der Schätzer des Überlebens lag bei 16 Monaten mit 95%-KI 3,987-28,013.

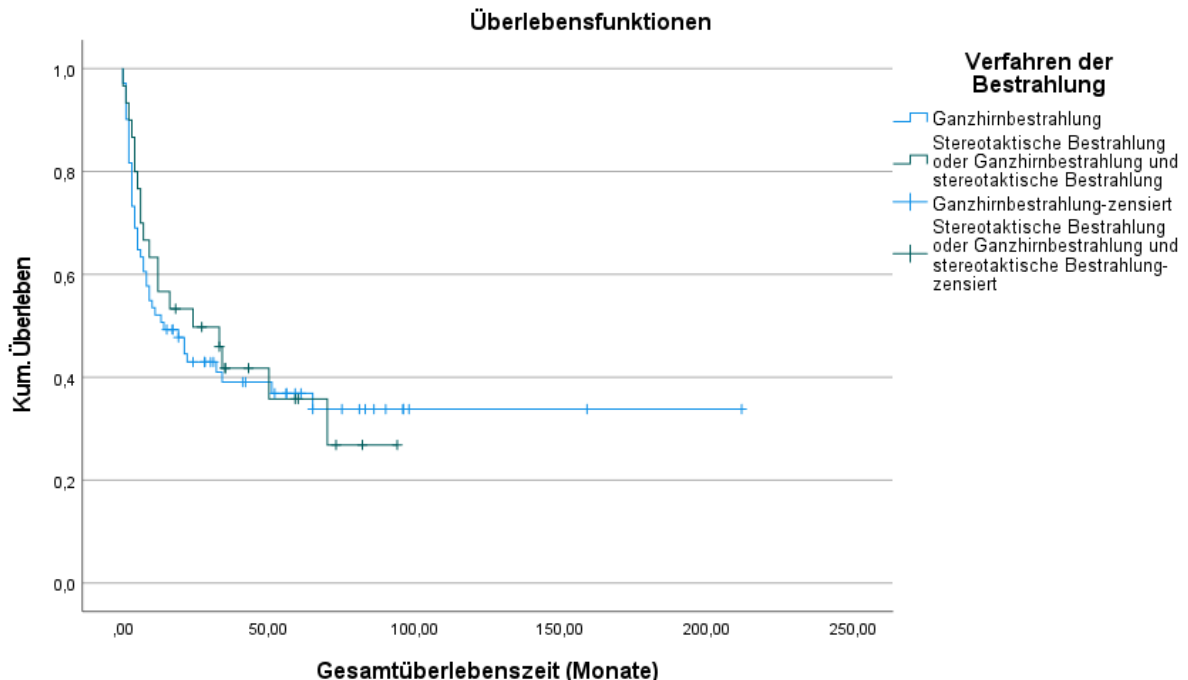


Abbildung 4.25: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Verfahrens der Bestrahlung der HM (n = 101, p = 0,449)

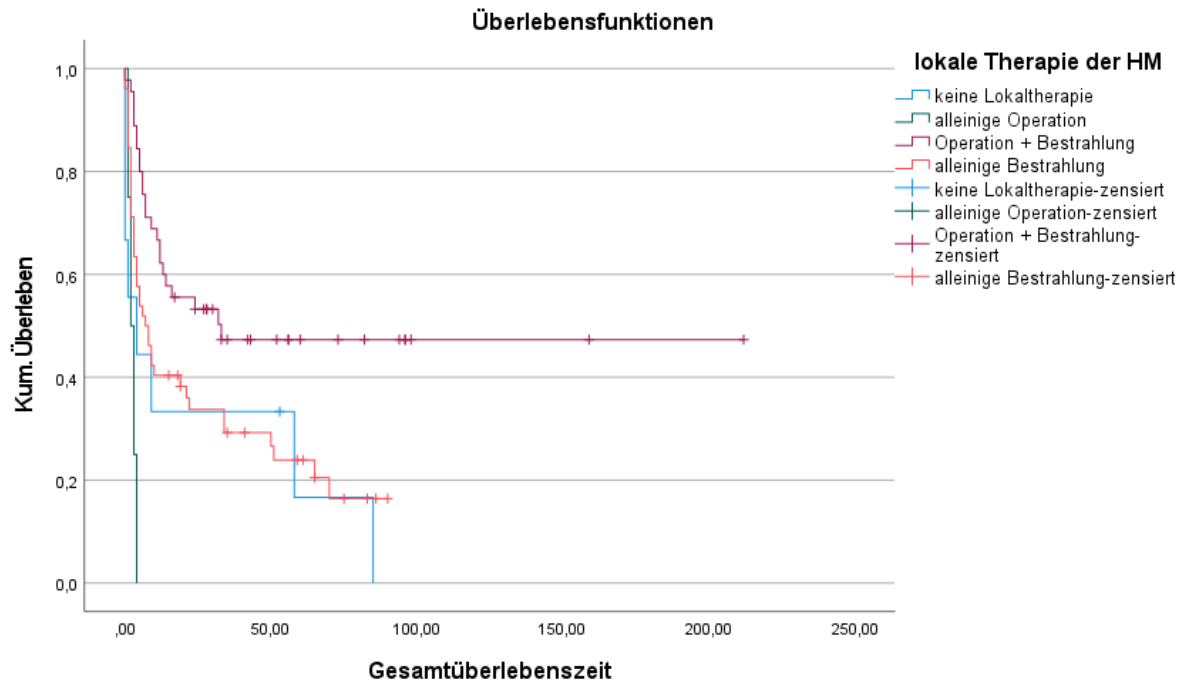


Abbildung 4.26: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der lokalen Therapie der HM (n = 110, p < 0,001)

Bei der Frage, ob die Art der Bestrahlung, also die Durchführung einer Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische Bestrahlung beziehungsweise die Kombination aus beidem Einfluss auf das Überleben hat, zeigte sich kein relevantes Ergebnis ($p = 0,449$). Die mediane Überlebenszeit lag jedoch in der Gruppe derer, bei denen nur eine Ganzhirnbestrahlung durchgeführt wurde (71 Patientinnen, 44 Ereignisse) mit 14 Monaten 10 Monate unter der Gruppe derer, die eine stereotaktische Bestrahlung oder die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer erhielten (mediane Überlebenszeit = 24 Monaten, 30 Patientinnen, 19 Ereignisse).

Statistisch signifikante Ergebnisse mit einem **p-Wert < 0,001** zeigten sich bei der Analyse des Einflusses der drei verschiedenen Arten der Lokalthherapie bestehend aus Operation, Bestrahlung oder der Kombination aus beidem. Keine Lokalthherapie erhielten 9 Patientinnen und es traten 8 Ereignisse auf, wobei die neunte Patientin zensiert wurde. Eine Resektion allein erhielten lediglich vier Patientinnen. Die Kombination aus beidem erhielten 52 Patientinnen, deren mediane Überlebenszeit von 33 Monaten den anderen deutlich überlegen war. Patientinnen, deren HM nur bestrahlt wurden, überlebten im Median 7 Monate (95%-KI: 2,583-11,417).

4.2.8 Kaplan Meier Analyse zum HER2-Rezeptorstatus und Therapie mit Trastuzumab

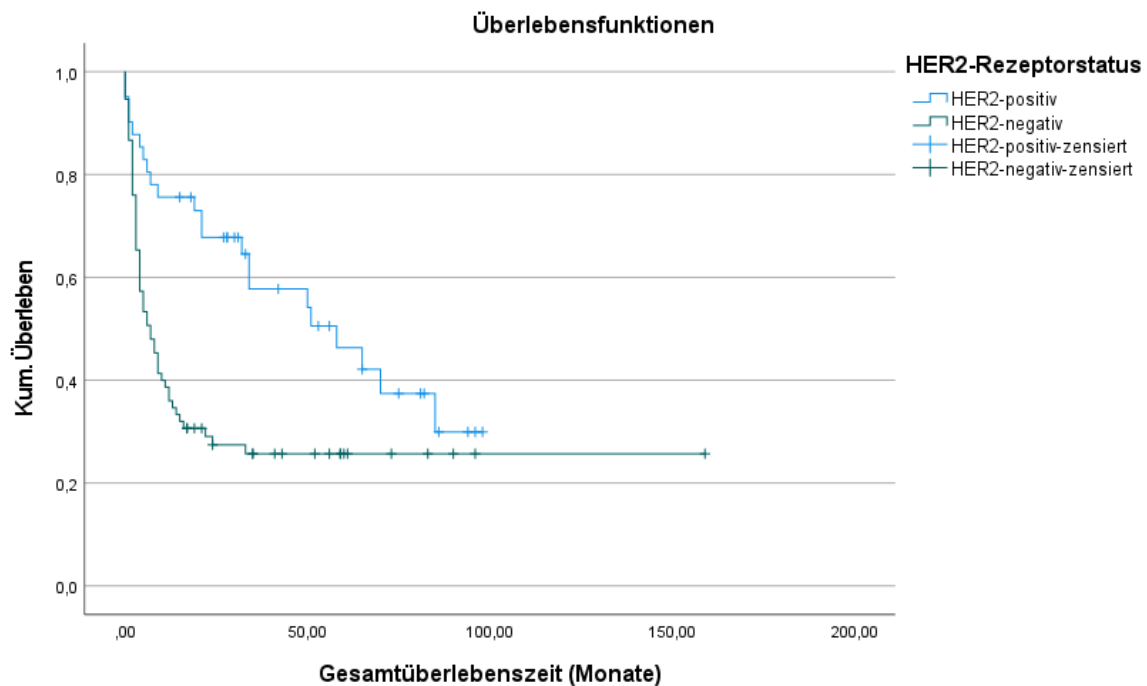


Abbildung 4.27: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des HER2-Rezeptorstatus (n=94, p <0,001)

Hinsichtlich des Einflusses des HER2-Rezeptorstatus fand sich ein hochsignifikantes Ergebnis (**p < 0,001**). Der Schätzer für das mediane Überleben in der Gruppe der HER2-positiven (Anzahl: 32, Ereignisse:20) lag bei 50 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 25,902 bis 74,098 Monaten. Dagegen wiesen die HER2-negativen ein deutlich schlechteres medianes Überleben von 4 Monaten auf (95%-KI: 2,457-5,543).

Die Analyse des Einflusses eines positiven Hormonrezeptorstatus (entweder PR-positiv oder ER-positiv oder beides) sowie die Analyse des Einflusses einer PR-Positivität und ER-Positivität alleine ergab keine signifikanten Ergebnisse, weshalb hier auf die Darstellung der Überlebensgraphen verzichtet wird.

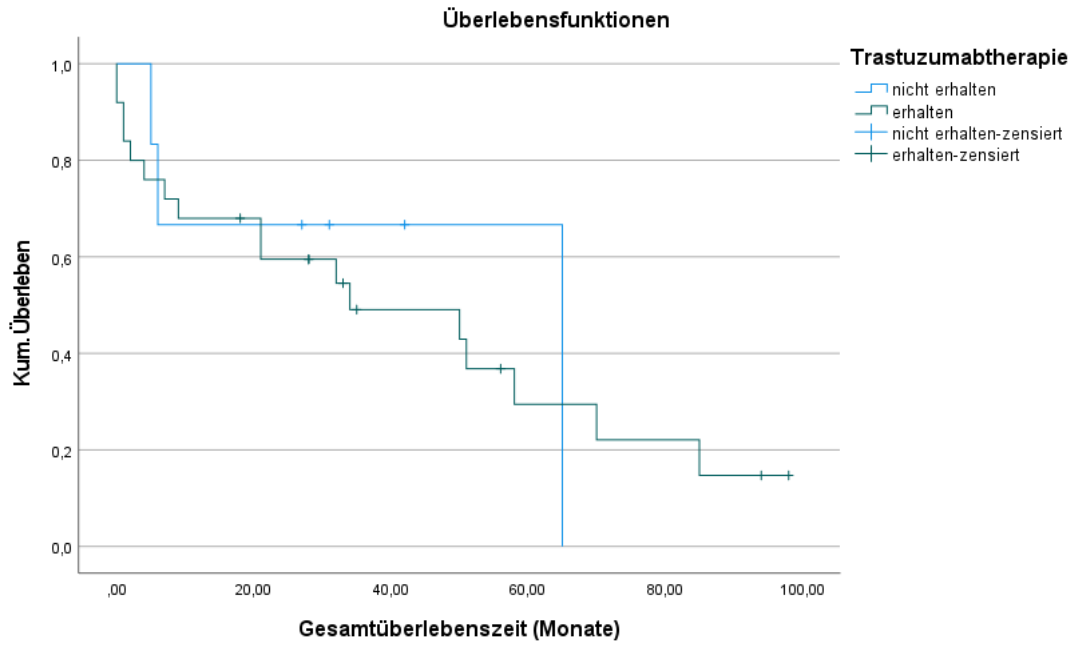


Abbildung 4.28: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss der Therapie mit Trastuzumab der HER2-positiven (n=31, p=0,643)

Für die Subgruppe der HER2-positiven wurde eine Schätzung bezüglich des Einflusses einer Therapie mit dem Antikörper Trastuzumab durchgeführt, wobei kein relevantes Ergebnis gezeigt werden konnte (p=0,643). Nur sechs der 31 HER2-positiven Patientinnen erhielten keine Trastuzumabtherapie, es traten 3 Ereignisse auf, 3 Patientinnen wurden zensiert.

4.2.9 Kaplan Meier Analyse zum Vorhandensein von Lebermetastasen

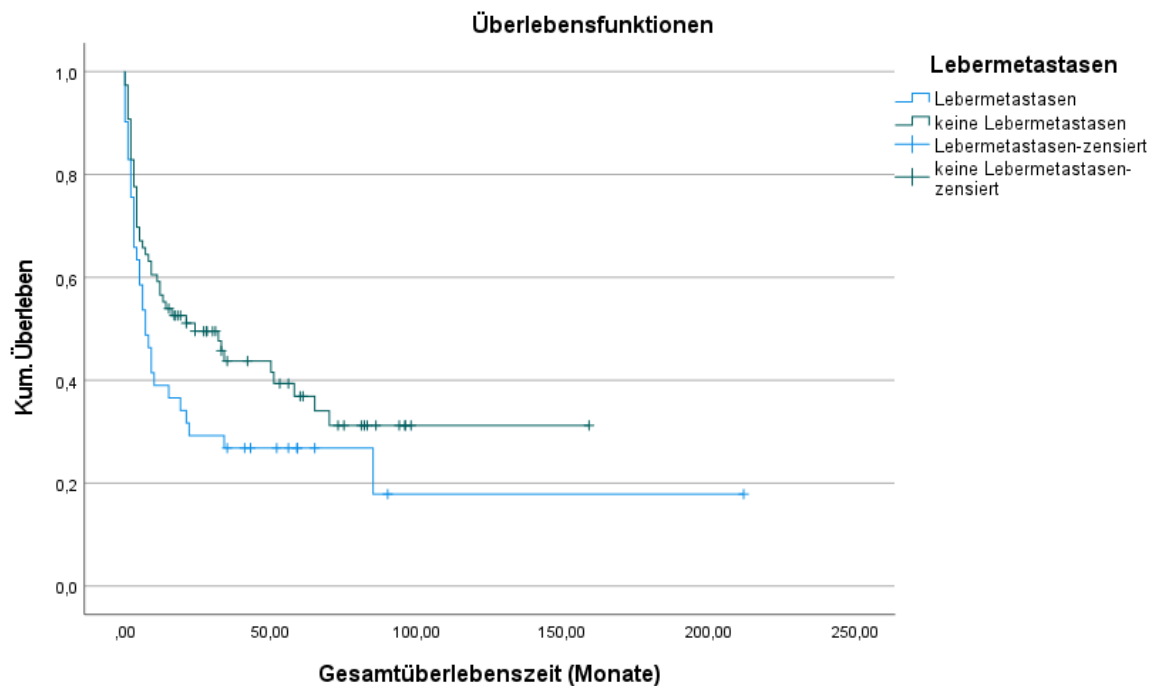


Abbildung 4.29: Kaplan Meier Kurve zum Einfluss des Vorhandenseins von Lebermetastasen (n=117, p=0,078)

Bei der Analyse des Einflusses der dichotomen Variable „Lebermetastasen“ konnte kein statistisch auffälliges Ergebnis, jedoch eine Tendenz, gezeigt werden (p = 0,078): Bei Patientinnen mit Lebermetastasen (41 Patientinnen, 31 Ereignisse) betrug der Schätzer des medianen Überlebens 7 Monate (95%-KI: 3,415-10,585). Bei den 76 Patientinnen ohne Lebermetastasen traten 46 Ereignisse auf und das mediane Überleben wurde mit 24 Monaten dreimal so hoch geschätzt (95%-KI: 3,301-44,699).

Ebenfalls analysiert, aber aufgrund fehlender Signifikanz nicht abgebildet, war die Kaplan-Meier-Schätzung für die Zeiträume zwischen der Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Auftreten der Hirnmetastasen (p=0,378), für die dichotomisierte Variable der Größe der Hirnmetastasen (</> 3cm) mit p=0,227, für das Vorhandensein einer zytologisch gesicherten Meningeosis carcinomatosa (p=0,64) sowie für die dichotomisierte Variable der klinischen Symptome bei Erstdiagnose der HM (asymptomatische vs. symptomatische) mit p=0,144.

4.3 Cox-Regressionsanalyse

In multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurde der unabhängige Einfluss der zuvor statistisch auffälligen Variablen untersucht. Kategoriale Variablen wie der intrinsische Subtyp, die GPA Gruppe und die Lokalthherapie wurden nach ihren verschiedenen Ausprägungen mit jeweils einer Referenzkategorie analysiert.

4.3.1 Cox Regressionsanalyse: Karnofsky-Index, Extrakranielle Metastasierung, Intrinsischer Subtyp

Variable	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall
Intrinsischer Subtyp:	0,037		
Triple-negativ	0,076	2,111	0,925 4,819
Luminal A	0,101	2,020	0,871 4,685

Ergebnisse

Luminal B (triple-positiv)	0,799	0,888	0,356 - 2,216
Karnofsky- Index (>/≤ 60%)	0,045	1,654	1,012 - 2,701
Extrakranielle Metastasierung (ja/nein)	0,215	1,503	0,789 - 2,862

Tabelle 4.15 Ergebnisse Cox Regression: intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index, extrakranielle Metastasierung

Zunächst wurde eine multivariable Analyse der Variablen durchgeführt, die hinsichtlich des Breast GPA von Bedeutung sind, um deren gegenseitigen Einfluss aufeinander zu untersuchen: Intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index und extrakranielle Metastasierung. Der unabhängige Einfluss des **intrinsischen Subtyps** zeigt sich hier als statistisch signifikant mit **p = 0,037**. Die Referenzgruppe ist hier die Gruppe der HER2-positiven Tumore. So haben die Patientinnen mit triple-negativen Tumoren ein um den **Faktor 2,1** erhöhtes Sterberisiko gegenüber der Referenzgruppe der HER2-positiven. Auch statistisch signifikant mit einem **p-Wert von 0,045** war die Analyse des Einflusses des **Performance Status** der Patientinnen. Patientinnen mit einem Karnofsky Index von 60 % oder weniger haben somit eine um das **1,65 fache** erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit.

4.3.2 Cox Regressionsanalyse: Karnofsky Index, HER2-Rezeptorstatus, Operation, extrakranielle Metastasierung

Variable	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall
Karnofsky- Index (>/≤ 60%)	0,032	1,695	1,045-2,748
HER2- Rezeptorstatus (positiv/negativ)	0,004	2,248	1,288-3,924
Operation der HM (ja/nein)	0,026	1,782	1,072-2,963

Ergebnisse

Extrakranielle Metastasierung (ja/nein)	0,508	1,245	0,651-2,379
---	-------	-------	-------------

Tabelle 4.16 Ergebnisse Cox Regression: intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index, extrakranielle Metastasierung

Bei der Frage der Abhängigkeit der Variablen „Karnofsky Index“, „HER2-Status“, „Operation“ sowie „Vorhandensein von Fernmetastasen“ voneinander zeigten sich alle Variablen mit Ausnahme des Fernmetastasenstatus als auf die Überlebenszeit unabhängige Einflussfaktoren. Der Karnofsky Index mit einem **p-Wert = 0,032**, der HER2-Rezeptorstatus mit **p = 0,004** und die Operation mit **p = 0,026**.

4.3.3 Cox Regressionsanalyse: GPA und Therapie der Hirnmetastasen (Operation, Bestrahlung)

Variable	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall
GPA Gruppe	0,001		
Gruppe 1 (6 Monate)	0,008	7,421	1,706-32,275
Gruppe 2	0,026	5,388	1,218-23,840
Gruppe 3	0,256	2,374	0,533-10,566
Operation der HM (ja/nein)	0,120	1,504	0,900-2,513
Bestrahlung der HM (ja/nein)	0,017	2,345	1,162-4,733

Tabelle 4.17 Ergebnisse Cox Regression GPA, Operation der HM, Bestrahlung der HM

In einer dritten Cox Regression wurden die GPA Gruppen sowie die beiden Therapieoptionen analysiert. Die oben untersuchten Variablen (intrinsischer Subtyp, extrakranielle Fernmetastasen, Karnofsky Index) sind bereits im Breast GPA „enthalten“ und wurden daher in dieser Analyse nicht miteinbezogen. Die GPA Gruppenzuordnung zeigte statistisch auffällige Ergebnisse. Als Referenzgruppe gilt hier Gruppe 4, für die das mediane Überleben auf 36,3 Monate am längsten geschätzt wird. Die **Gruppe 1** hat somit mit einem **p-Wert von 0,001** ein **7,4-fach erhöhtes Risiko** zu versterben als die Referenzgruppe. Auch bei **Gruppe 2** zeigt sich eine Signifikanz (**p = 0,026**). Hier ist das Sterberisiko um fast **5,4-fach** höher. Hinsichtlich

Ergebnisse

des Einflusses einer Operation zeigt sich eine leichte Tendenz für die Gruppe der resezierten, ein signifikantes Ergebnis zeigte sich hier jedoch im Gegensatz zu den anderen Analysen nicht. Der Einfluss der **Durchführung einer Bestrahlung der HM** ist auch in der multivariablen Analyse signifikant mit **p = 0,017**. Die Patientinnen, deren HM nicht bestrahlt wurden, haben ein **2,3-fach** erhöhtes Risiko zu versterben.

4.3.4 Cox Regressionanalyse: GPA, Operation, extrakranielle Metastasierung, Karnofsky Index

Variable	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall
GPA Gruppe	0,040		
Gruppe 1 (6 Monate)	0,040	5,192	1,081-24,925
Gruppe 2	0,098	3,645	0,789-16,834
Gruppe 3	0,378	1,982	0,434-9,035
Operation der HM (ja/nein)	0,046	1,698	1,009-2,855
Vorhandensein ECM (ja/nein)	0,910	0,961	0,486-1,903
Karnofsky-Index (≤/ > 60%)	0,320	1,322	0,762-2,293

Tabelle 4.18 Ergebnisse Cox Regression GPA, Operation, extrakranielle Metastasierung, Karnofsky Index

In einer weiteren Analyse wurde noch einmal der Einfluss der GPA Gruppen sowie der Operation, des Vorhandenseins extrakranieller Metastasen und der Karnofsky Index in Kombination untersucht. Noch immer ist der Einfluss des GPA Prognosescores signifikant mit **p = 0,04**. **Die Gruppe 1** hat hier gegenüber der Gruppe 4 ein **5,3-fach** erhöhtes Sterberisiko. Bei der Gruppe 2 zeigt sich mit $p=0,098$ eine Tendenz für das bessere Überleben der Gruppe 4 als Referenz. Des Weiteren zeigt sich hier für die **Operation** anders als bei der vorherigen Analyse ein signifikantes Ergebnis. Der p-Wert liegt bei **p = 0,046**. Das Risiko der nicht operierten ist um **1,7-fach** erhöht.

4.3.5 Cox Regressionsanalyse: GPA, intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index

Variable	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall
GPA Gruppe	0,527		
Gruppe 1 (6 Monate)	0,199	3,04	0,557-16,637
Gruppe 2	0,283	2,37	0,491-11,470
Gruppe 3	0,503	1,678	0,369-7,636
Intrinsischer Subtyp	0,552		
Triple-negativ	0,199	1,434	0,537-3,827
Luminal A	0,283	1,633	0,652-4,089
Luminal B (Triple positiv)	0,503	0,911	0,359-2,312
Karnofsky-Index (\leq / $>$ 60%)	0,281	1,360	0,777-2,379

Tabelle 4.19 Ergebnisse Cox Regression GPA, intrinsischer Subtyp, Karnofsky Index

In einer letzten Analyse wurden die Variablen intrinsischer Subtyp und Karnofsky Index, die sich in allen vorherigen Analysen als unabhängige Einflussfaktoren herausstellten, zusammen mit dem GPA untersucht. Hier zeigten sich keine statistisch auffälligen Ergebnisse mehr.

5 Diskussion

Während die Inzidenz von Hirnmetastasen in den letzten Jahrzehnten zunahm, verbesserte sich die Überlebenszeit der Betroffenen nur wenig, nach mancher Literatur hat sie sich sogar über die letzten Jahre verschlechtert (Laakmann et al. 2020). Die Problematik der Forschung zu HM bei Mammakarzinom lag meistens darin begründet, dass sich größere Studien nicht auf die Tumorentität konzentrierten, sondern auf das Auftreten und die Folgen zerebraler Metastasen allgemein beschränkt waren. So konnte nicht nach krankheitsspezifischen Faktoren differenziert werden und es konnten keine direkten Schlüsse für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit HM gezogen werden. Dies änderte sich in den letzten Jahren mit Studien wie denen von Witzel et al., Laakmann et al. und Darlix et al., die an Kollektiven von mehreren tausend Brustkrebspatientinnen mit zerebraler Metastasierung retrospektiv Analysen anhand von Daten der letzten Jahrzehnte durchführten (Witzel et al. 2018; Darlix et al. 2019; *BMBC (GBG 79) 2022*).

Die Registerstudie BMBC der *German Breast Group* soll dem Wissensmangel mit der gezielten Erfassung der Merkmale von betroffenen Patientinnen entgegenwirken. Die Analysen von Witzel, Laakmann et al., die diese Studie initiierten, lagen - wie dieser Arbeit - die Variablen zugrunde, die für die BMBC erhoben wurden, und stellen die größten Analysen von Brustkrebspatientinnen mit Hirnmetastasen überhaupt dar (Witzel et al. 2018; Darlix et al. 2019). Dies macht Gegenüberstellung und Diskussion der Ergebnisse des hier untersuchten kleineren Kollektivs von 117 Patientinnen der UM Mainz sinnvoll und lässt Rückschlüsse auf die Repräsentativität dieser Arbeit und Stichprobe zu.

In der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit und bei dem Vergleich mit der aktuellen Literatur sollte beachtet werden, dass ausschließlich Patientinnen analysiert wurden, die an der Universitätsmedizin angebunden waren. Dass die UM Mainz die einzige Universitätsklinik des Bundeslandes Rheinland- Pfalz ist, ist einerseits ein Vorteil, da man von einer guten Repräsentation der Allgemeinheit ausgehen kann. Andererseits könnte man vermuten, dass bei einigen Patientinnen, die hier diskutiert werden, verschiedene Therapieversuche gescheitert sind und besonders schwerer Krankheitsverläufe die Therapie in einem großen, spezialisierten Zentrum wie dem der UM notwendig machten.

5.1 Merkmale der Patientinnen und Risikofaktoren für zerebrale Metastasierung

Das mediane Alter der Betroffenen bei Diagnose der HM liegt mit 55 Jahren sehr nah an dem in der Literatur berichteten, welches meistens mit 56-58 Jahren angegeben wird (Witzel et al.

2018; Laakmann et al. 2020; Darlix et al. 2019). Es entspricht dem medianen Alter der retrospektiven Analyse des Kollektivs von Brustkrebspatientinnen mit Hirnmetastasen von Sperduto et al., die den Prognosescore GPA aktualisierten (Sperduto et al. 2020).

Als risikosteigernd gilt ein junges Alter bei Diagnose des Mammakarzinoms, das in diesem Kollektiv mit 50 Jahren tatsächlich 14 Jahre unter dem Durchschnittsalter bei Erstdiagnose einer Brustkrebserkrankung liegt (Yau et al. 2006; *Brustkrebs, Mammakarzinom | DKG 2022; Hirnmetastasen | DKG 2022*). Auch in der Studie von Witzel et al. hatten die Patientinnen ein eher junges medianes Alter von 51 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Witzel et al. 2018). In dem für diese Studie untersuchten Kollektiv fällt das sehr junge Alter von insgesamt 17 Patientinnen auf, die 40 Jahre oder jünger waren. Drei dieser Patientinnen waren bei Erstdiagnose sogar unter 30 Jahre alt. Bei zwei von ihnen konnte die Erkrankung mit einer familiären Veranlagung in Zusammenhang gebracht werden.

Als ebenfalls das Risiko für eine zerebralen Metastasierung steigernde Faktoren gelten ein schlecht differenzierter Primärtumor, ein triple-negativer Subtyp, der positive HER2-Rezeptorstatus sowie ein nodalpositives Stadium (Yau et al. 2006). Nur bei 4,3 % der Patientinnen zeigte sich ein gut differenzierter Tumor in der histopathologischen Untersuchung und bei fast der Hälfte der Patientinnen (48,7%) ein schlecht differenziertes Stadium, was eine Tendenz dieses Risikofaktors im Kollektiv erkennen lässt. Da mehr als die Hälfte der Patientinnen (52,9%) einen positiven Nodalstatus aufwiesen, kann auch dieser Faktor als zutreffend angenommen werden.

Bezüglich des Rezeptorstatus lässt sich sagen, dass das untersuchte Kollektiv auf den ersten Blick nicht ganz den angenommenen Risikokategorien zugeordnet werden kann. So hat die überwiegende Anzahl der Patientinnen einen HER2-negativen Rezeptorstatus (64,1%). Die Häufigkeitsverteilung entspricht jedoch nahezu der der Studie von Darlix et al. (Darlix et al. 2019). Witzel et al. beobachteten im Vergleich der Jahre 2010-2015 mit den Jahren 2000-2009 eine Abnahme des Anteils der Patientinnen mit einer Positivität des HER2-Status, was die Beobachtungen zum HER2-Rezeptorstatus der Patientinnen aus Mainz unterstützt. Auch in anderen Studien ist diese Tendenz beschrieben, der Anteil der Patientinnen mit Luminal A oder Luminal B Tumoren dagegen steigt der Literatur nach unter den Patientinnen mit Mammakarzinom und HM (Mounsey et al. 2018; Witzel et al. 2018).

Bei 41,9 % der Patientinnen der UM Mainz wurde ein Hormonrezeptor-positiver Tumor diagnostiziert, bei Darlix et al. lag dieser Anteil bei 45,3 %. Der Anteil an HER 2-positiven Tumoren lag in beiden Studien bei etwa 14 % (Darlix et al. 2019).

Es bleibt in Zukunft zu untersuchen, ob es durch die Verbesserung der adjuvanten und zielgerichteten Therapien dazu kommt, dass sich die mit dem Rezeptorstatus verbundenen Langzeitrisiken für das Auftreten zerebraler Metastasen ändern.

Die triple-negativen Tumoren, die als für die zerebrale Metastasierung prädestiniert gelten, traten mit einer Häufigkeit von 28,2 % in der Stichprobe der Universitätsmedizin Mainz auf und damit etwas häufiger als in dem von Witzel et al. untersuchten Kollektiv, in diesem lag der Anteil bei 21,4 % (Witzel et al. 2018). In der Studie von Darlix et al. lag der Anteil der triple-negativen Tumoren in einem sehr ähnlichen Bereich bei 25% (Darlix et al. 2019).

Insofern kann in dem Kollektiv der UM Mainz von einem hohen Anteil des triple-negativen Subtyps und somit zutreffendem Risikofaktor ausgegangen werden.

Bei 20 % der Patientinnen der Studie von Witzel et al. waren die HM erster Ausdruck der metastasierten Erkrankung ohne den Nachweis extrakranieller Metastasierung. Dieser Anteil liegt in der Stichprobe der UM Mainz niedriger bei 11,1 %. Auch eine viszerale Metastasierung in die Lunge und die Leber ist als Risikofaktor für das Auftreten zerebraler Metastasen anzusehen, der sich für die hier analysierte Stichprobe nicht ganz eindeutig bestätigte: 22 Patientinnen (18,8%) hatten bei Erstdiagnose der zerebralen Metastasierung bereits Lungenmetastasen. Der Anteil derer mit Lebermetastasen lag bei 35,9 %. Am häufigsten anzutreffen waren Patientinnen mit Knochenmetastasen, deren Auftreten jedoch im Vergleich zu den viszeralen Metastasen mit einer besseren Prognose assoziiert ist und nicht als Risikofaktor gilt. Eine ähnliche Verteilung der Lokalisationshäufigkeiten findet sich im Kollektiv von Witzel et al.. Auch hier waren mit 45 % am häufigsten Knochenmetastasen zu finden. Lebermetastasen hatten die Patientinnen zu einem gleichen Anteil wie in dieser Stichprobe (36%). Lungenmetastasen kamen jedoch mit 37 % häufiger vor als im untersuchten Kollektiv (Witzel et al. 2018). In der Registerstudie der *Hellenic Cooperative Oncology Group* ist die Inzidenz von Lebermetastasen bei Mammakarzinompatientinnen ebenfalls mit 35 % angegeben. In der hier untersuchten Stichprobe wie auch in der von Witzel et al. finden sich folglich keine auffälligen Häufigkeiten an Patientinnen mit Hirnmetastasen, die einen Rückschluss auf Lebermetastasen als einen Risikofaktor für zerebrale Metastasen zulassen (Pentheroudakis et al. 2006). In einer jüngeren Studie von Wu et al. wurde die Inzidenz von Lebermetastasen dagegen mit nur 15-32% angegeben, womit sich tatsächlich ein etwas höherer Anteil unter den Patientinnen mit zerebraler Metastasierung zeigt. Wu et al. untersuchten in diesem Zusammenhang jedoch die Abhängigkeit der Metastasenlokalisationen von den Subtypen der Tumoren, weshalb die Metastasenlokalisation nicht als unabhängiger Risikofaktor angenommen werden kann. Vielmehr scheint es so zu sein, dass bestimmte intrinsische Subtypen sowohl das häufigere Auftreten von Lebermetastasen wie auch das von Hirnmetastasen bedingen. Die Inzidenz von Lungenmetastasen bei Mammakarzinompatientinnen wird von Wu et al. mit nur 21-32% angegeben (Wu et al. 2017). In der Stichprobe der UM Mainz konnte kein höherer Anteil an Lungenmetastasen unter Patientinnen mit zerebralen Metastasen festgestellt werden.

In der retrospektiven Analyse von Thulin et al. hatten 97 % der Patientinnen bei Diagnose der HM Symptome (Thulin et al. 2020). In der Stichprobe von Darlix et al. erfolgte die Diagnose der Patientinnen in 70,7% der Fälle aufgrund einer neurologischen Symptomatik (Darlix et al. 2019). Ein sehr hoher Anteil an symptomatischen Patientinnen bei Erstdiagnose, dessen Wert zwischen denen der hier aufgeführten großen Stichproben liegt, zeigte sich auch im untersuchten Kollektiv: Bei knapp 80 % der Patientinnen wurde aufgrund von klinischen Symptomen eine kraniale Bildgebung veranlasst und es kam zur Erstdiagnose der HM. Bei 43,6% der Patientinnen lag zu diesem Zeitpunkt bereits mehr als ein klinisches Symptom vor (siehe Tab. 4.8). Dies kann die Beobachtung von Cacho-Díaz et al. unterstützen, nach denen das Vorliegen von mehr als einem klinischen Symptom als Hinweis für eine zerebrale Metastasierung angenommen werden kann. Außerdem sollte nach den Autoren auf starke Kopfschmerzen, Veränderungen des mentalen Status sowie visuelle und motorische Beschwerden bei Patientinnen mit Mammakarzinom verstärkt geachtet werden (Cacho-Díaz et al. 2020). Diese Symptome gehören auch in dem Kollektiv der UM Mainz zu den am häufigsten beobachteten und scheinen somit ein häufiger Ausdruck der zerebralen Metastasierung zu sein.

Die bekannten Risikofaktoren können in der untersuchten Stichprobe überwiegend angenommen werden. Hinsichtlich der Frage nach Verifizierung der Risikofaktoren hat hier sicherlich der retrospektive Charakter der Analyse seine Schwächen, durch den Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden können. Um eindeutige Aussagen hinsichtlich der Entwicklung von HM zu machen, wäre eine prospektive Analyse mit Fokus auf die aufgezählten Faktoren sinnvoll, die hier nicht vollständig und ohne das Risiko von Einflussfaktoren erfasst werden konnten.

5.2 Überlebensanalysen

Die Analysen von Witzel et al. zeigten im letzten Jahrzehnt eine Abnahme des medianen Überlebens der Patientinnen, sie lag in der Analyse der Daten von 2000-2016 bei 7,4 Monaten mit einem 95%-KI von 6,7-8 Monaten (Witzel et al. 2018). Im hier untersuchten Kollektiv von Mitte 2015 bis April 2022 betrug das mediane Überleben der gesamten Kohorte 13 Monate womit sich die Prognose im Vergleich zu den vorherigen 15 Jahren als verbessert zeigt. Auch im Kollektiv von Darlix et al. lag das mediane Gesamtüberleben etwas unter dem hier beobachteten bei 10,8 Monaten (Darlix et al. 2019). Diese Beobachtung ist auffällig, da im hier untersuchten Kollektiv einige der Faktoren, die eigentlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, häufiger zu beobachten waren als in der Studie von Witzel et al.: So ist in

diesem Kollektiv der Subtyp der triple-negativen Tumore häufiger vertreten (28,2% vs. 21,4%), es wurde bei mehr Patientinnen eine Meningeosis zytologisch bestätigt (17,1 % vs. 8,6%) und etwas häufiger vier oder mehr HM diagnostiziert (49,6% vs. 43,4%). Der Anteil der Patientinnen mit HER2-positivem Rezeptorstatus, der mit einer längeren Überlebenszeit nach der Diagnose der HM assoziiert ist, betrug in diesem Kollektiv 34,2% der Patientinnen, bei Witzel et al. 47,8% (Witzel et al. 2018).

In der Analyse von Sperduto et al., die 2020 die Neuerung des GPA etablierten und dafür die Daten von 2473 Patientinnen von 2006 bis 2017 analysierten, zeigte sich eine über die Zeit zwar nur moderat angestiegene, aber dennoch verbesserte mediane Überlebenszeit von 16 Monaten, die näher an der des hier untersuchten Kollektivs liegt (Sperduto et al. 2020). Witzel et al. geben in ihrer Arbeit die 1-Jahres- sowie die 3-Jahresüberlebensrate an, die bei 37,7 % und 9,6 % lag. Die Autorinnen erklären sich die schlechteren Überlebenszeiten damit, dass in der BMBC sowohl Patientinnen eingeschlossen wurde, deren HM noch nicht bestrahlt waren als auch solche mit Meningeosis carcinomatosa. Beides galt für das Kollektiv zur Etablierung des GPA als Ausschlusskriterium (Witzel et al. 2018; Sperduto et al. 2020). In der Studie dieser Arbeit war beides kein Ausschlusskriterium.

An der großen Spannweite des Konfidenzintervalls für das mediane Überleben der Patientinnen dieser Stichprobe (95%KI: 3,991-22,009) ist zu erkennen, dass es einige Patientinnen gibt, die die Erkrankung erfreulicherweise sehr lange überlebten. In diesem kleinen Kollektiv haben diese Ausreißer stärkeren Einfluss auf die Ergebnisse, als es bei der Analyse von mehreren Tausend von Datensätzen der Fall ist. Dies erklärt auch die bessere Überlebenszeiten im Vergleich zu dem Kollektiv von Witzel et al., obwohl hier einige „schlechtere“ prognostische Faktoren vorlagen. Fünf Patientinnen überlebten die infauste Prognose der HM um mindestens vier Jahre. Im späteren Verlauf der Diskussion wird auf die Merkmale dieser Patientinnen und ihren Einfluss auf den Krankheitsverlauf näher eingegangen. Auffällig ist, dass vier dieser fünf Patientinnen über 50 Jahre alt waren, alle einen ECOG von 0 hatten und keine mehr als zwei Hirnmetastasen.

Da viele der Merkmale des hier untersuchten Kollektivs Ähnlichkeiten mit denen der großen Stichprobe von Witzel et al. aufweisen, lässt sich die Vermutung aufstellen, dass sich die Prognose der Patientinnen innerhalb der letzten Jahre, auch mit dem Wechsel der Leitlinien zu Hirnmetastasen im Jahr 2017 verbessert haben - anders als es Witzel et al. vermuteten. Diese führen die Verschlechterung der Lebenserwartung auf die verbesserten Therapien der frühen Stadien der Erkrankung zurück, was im weiteren Verlauf bei längerem Gesamtüberleben zu mehr Komplikationen und dem gehäuften Auftreten zerebraler Metastasierung führt. Anhand des hier untersuchten kleinen Kollektivs, lässt sich diese Theorie

nicht widerlegen, sie steht jedoch zusammen mit den Ergebnissen der anderen erwähnten Studien im Widerspruch zur Hypothese von Witzel et al. (Witzel et al. 2018). Auf die Überlebensanalysen unter dem Einfluss der prognostischen Faktoren soll im Folgenden eingegangen werden.

5.3 Graded Prognostic Assessment

Um die lokale und systemische Therapie besser an die jeweiligen Patientinnen anzupassen, wurden verschiedenen Scores zum Abschätzen der Prognose Betroffener entwickelt. Als am genauesten angenommen werden, kann die letzte Neuerung des Breast Graded Prognostic Assessment Index von Sperduto et al., der für Patientinnen -mit zerebraler Metastasierung infolge einer Brustkrebserkrankung entwickelt wurde und so - anders als viele Prognosescores für Patienten mit HM- krankheitsspezifische Parameter miterfasst (Griguolo et al. 2018). Mit den letzten beiden Neuerungen in den Jahren 2012 und 2020 wurde die Testgenauigkeit weiter erhöht, seither sind sowohl der intrinsische Subtyp des Tumors sowie das Vorhandensein extrakranieller Metastasen im prognostischen Index miterfasst (Sperduto et al. 2013; Riecke et al. 2021).

Der Breast GPA zeigt eine große Variation und Spannweite der Zeiten des mittleren Überlebens, die in den vorherigen prognostischen Scores für die HM bisher so nicht gegeben war (Gaspar et al. 1997; Li et al. 2008). Für die Patientinnen dieser Stichproben liegt ebenfalls eine große Spannweite der medianen Überlebenszeiten vor. Die neu in den GPA aufgenommenen Faktoren, nämlich der intrinsische Subtyp sowie das Vorhandensein extrakranieller Metastasen, zeigten sich beide als signifikante Einflussfaktoren der Prognose. Insofern ist es sinnvoll, dass sich diese Studie im Folgenden auf die Frage der Anwendbarkeit und Genauigkeit des in 2020 aktualisierten Breast GPA von Sperduto et al. konzentriert.

Errechnet werden konnte der GPA für immerhin 102 Patientinnen des Kollektivs, bei den übrigen fehlten pathologische oder radiologische Berichte, deren Inhalte für die Errechnung der Prognoseklasse unverzichtbar sind. Riecke et al. untersuchten ebenfalls die Anwendbarkeit verschiedener Prognosescores für ein deutlich größeres Kollektiv von 882 Patientinnen, die in der BMBC eingeschlossen waren. Inwiefern sich die medianen Überlebenszeiten in dem hier untersuchten Kollektiv der UM Mainz und in der von Riecke et al. untersuchten Stichprobe von der von Sperduto et al. unterscheiden, ist in der folgenden Tabelle vergleichend dargestellt:

Diskussion

GPA Gruppe	GPA 1		GPA 2		GPA 3		GPA 4	
	Anzahl (%)	Mediane ÜZ	Anzahl (%)	Mediane ÜZ	Anzahl (%)	Mediane ÜZ	Anzahl (%)	Mediane ÜZ
Sperduto et al. (n=2473)	377 (19)	6,0	780 (39)	12,9	659 (33)	23,5	173 (9)	36,3
Riecke et al. (n=882)	114 (12,9)	2,7	327 (37,1)	5,2	352 (39,9)	15,2	89 (10,1)	32,2
Stichprobe Universitätsmedizin Mainz 2015-2021 (n=102)	33 (32,4)	6	35 (34,3)	9	28 (27,5)	58	6 (5,9)	85

Tabelle 5.31 Vergleichende Darstellung zum Updated Breast GPA (Sperduto et al. 2020; Riecke et al. 2021)

Auffallend bezüglich der Gruppenzuordnung ist in der Stichprobe der UM Mainz der im Vergleich zu den anderen beiden Stichproben deutlich höhere Anteil der Patientinnen in Gruppe 1 (32,3%) mit dem am kürzesten angenommenen medianen Überleben. Dieser Prognosegruppe werden vornehmlich Patientinnen in schlechtem Allgemeinzustand, jungem Alter, triple-negativem Rezeptorstatus, mit extrakranieller Metastasierung und mehr als einer zerebralen Metastase zugeordnet. Nach dem entwickelten Punktesystem müssen nicht alle diese Faktoren zwangsläufig zutreffen, um eine Patientin dieser zuzuordnen. So kann auch eine Patientin mit Luminal A Tumor und ansonsten prognostisch ungünstigen Merkmalen in diese Kategorie fallen. Der hohe Anteil der Patientinnen in Gruppe 1 liegt in dem dem relativ jungen Alter der meisten Betroffenen sowie auch an dem oben beschriebenen vergleichsweise hohen Anteil des triple-negativen Subtyps begründet. Diese beiden Faktoren beeinflussen sich gegenseitig: Triple-negative Tumore kommen bei jungen Patientinnen häufiger vor und bedingen ihre schlechtere Prognose (Morris et al. 2007; Witzel et al. 2018).

Wie auch bei Sperduto et al. sowie im Kollektiv von Riecke et al. konnten die wenigsten Patientinnen der Stichprobe der besten Prognosegruppe zugeordnet werden. Hier waren es nur sechs Patientinnen, von denen vier am 27.04.2022 noch am Leben waren. Insofern konnten nur zwei beobachtete Ereignisse in die Kaplan Meier Schätzung eingehen, was den hier angegebenen Wert von 85 Monaten wenig valide erscheinen lässt und die Angabe eines Konfidenzintervalls statistisch nicht möglich macht. Die Tatsache, dass zwei Drittel der Patientinnen der GPA Gruppe 4 zum Endzeitpunkt der Datenerhebung noch am Leben waren und keine von ihnen die Diagnose erst in den letzten Monaten erhielt, bestätigt jedoch die für diese Patientinnen am besten angenommene Prognose. Eine dieser Patientinnen erhielt die Diagnose der HM vor fast sieben Jahren (68,3 Monate), eine zweite vor beinahe 5 Jahren (56 Monate). Bei den anderen beiden wurde die zerebrale Metastasierung vor nicht ganz so langer

Diskussion

Zeit, nämlich vor 27 Monaten und 18 Monaten bestätigt. Sie liegen damit jedoch deutlich über den angenommenen Überlebenszeiten der GPA Prognosegruppen 1-3. Dies lässt ihre Zuordnung zur vierten und besten Prognosegruppe auch ohne die Angabe einer medianen Überlebenszeit zur Verifizierung, plausibel erscheinen.

Der Anteil an Patientinnen in Gruppe 2 ist mit denen der anderen beiden Stichproben mit 34 % vergleichbar und auch in Gruppe 3 zeigt sich im Vergleich mit der Anzahl an Patientinnen von Sperduto et al. nur eine geringe Abweichung von 5%.

Was die angenommenen Überlebenszeiten betrifft, zeigten sich einige signifikante Ergebnisse, sowohl bei der Schätzung durch Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse sowie auch bei der multivariablen Cox-Regressionsanalyse. Um die vorliegenden Stichproben zu vergleichen, dient das 95% Konfidenzintervall, das bei der Etablierung des GPA von Sperduto et al. ermittelt wurde:

Updated Breast GPA Gruppe	Mediane Überlebenszeit (Monate)	95% Konfidenzintervall
Gruppe 1	6	2,5-12,3
Gruppe 2	12,9	5,6-27,0
Gruppe 3	23,5	11,1-47,0
Gruppe 4	36,3	18,5-78,1

Tabelle 4.20: GPA mediane Überlebenszeit und 95%-KI (Sperduto et al. 2020)

Untersucht man die tatsächlichen Überlebenszeiten der Patientinnen, die innerhalb des beobachteten Zeitraums verstorben sind (n=68), mit den Grenzwerten des 95% Konfidenzintervall für die im GPA, so gab es in 58,8 % der Fälle eine Übereinstimmung mit den angegebenen Zeiten. Das sind 39,2 % der 102 Patientinnen, für die der GPA errechnet wurde. Auch bei der Analyse nach Kaplan Meier Schätzung bestätigte sich mit einem **p-Wert von 0,001** die Annahme, dass mit der steigenden GPA Klasse die mediane Überlebenszeit steigt. Die für die Gruppe 1 ermittelte mediane Überlebenszeit entspricht der nach dem GPA angenommenen von 6 Monaten, auch in der Cox Regressionsanalyse bestätigt sich ein unabhängiger Zusammenhang für diese Gruppe. Von Laakmann et al. konnte in der Analyse eines Kollektivs von 139 Brustkrebspatientinnen ebenfalls gezeigt werden, dass der Updated Breast GPA diejenigen mit schlechtester Prognose am besten identifiziert (Laakmann et al. 2016a). Auch in der Gruppe 2 liegt die mediane Überlebenszeit im Konfidenzintervall und mit 9 Monaten im Vergleich zu 12,9 Monaten nah am beschriebenen Wert. Für die Gruppe 3 liegt sie 11 Monate über der oberen Grenze des 95%-KI von Sperduto et al. und in der Gruppe 4 knapp 7 Monate darüber mit der angesprochenen Schwäche dieses Wertes, der aus der geringen Anzahl der Patientinnen dieser Gruppe resultiert. Insgesamt können die Ergebnisse für die Überlebenszeiten der Gruppe 3 und 4 als gute Annäherung und die aus Gruppe 1 und 2 als denen des Updated Breast GPA nahezu entsprechend betrachtet werden.

Auch bei der Frage, ob der Breast GPA unabhängig von anderen Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen nimmt, konnte die Aussagekraft und Anwendbarkeit des Index bestärkt werden: Bei der Frage der Abhängigkeit der lokal therapeutischen Verfahren der HM und dem GPA zeigten sich sowohl für die Bestrahlung als auch für den GPA statistisch signifikante Werte (für den **GPA ein p-Wert von 0,001**). Nur für die Gruppe 3 konnte eine solche Relevanz nicht bestätigt werden. Hier war die Spannweite des 95%-KI möglicherweise zu groß. In einer anderen Cox Regressionsanalyse wurde die Abhängigkeit der Variablen untersucht, die in die Berechnung des Prognosescores mit eingehen, nämlich der intrinsische Subtyp, der Karnofsky Index und die Frage nach extrakranieller Metastasierung. Sowohl der Karnofsky Index als auch der intrinsische Subtyp zeigten sich hier für die Überlebenszeit als relevante unabhängige Einflussfaktoren. Auch in einer dritten Regressionsanalyse, in die neben dem GPA der Karnofsky Index sowie die Frage nach Operation und Fernmetastasierung einging, zeigte der GPA einen signifikanten Einfluss. Die statistische Signifikanz ist hier nur noch auf die erste Gruppe beschränkt, der p-Wert der Gruppe 2 liegt knapp über dem Signifikanzniveau. Den stärksten Einfluss auf das Vorhersagen der Prognose ergibt sich so für die GPA Gruppe 1.

In der letzten Cox Regressionsanalyse wurden die Variablen des Breast GPA des intrinsischen Subtyps und des Karnofsky Performance Index zusammen mit den GPA Gruppen analysiert, um eine vom GPA unabhängige Überlegenheit der Werte als prognostische Faktoren zu untersuchen. Hier zeigten sich keine relevanten Ergebnisse, wobei man sagen muss, dass sich die Werte, die bereits als Variablen in dem Prognosescore enthalten sind, bei einer solchen Analyse gegenseitig abschwächen.

Der GPA konnte hier mit Einschränkungen, aber auch tendenziellen Übereinstimmungen in der Prognosegruppe 3 und 4 validiert werden, es zeigten sich statistisch einige relevante Ergebnisse.

Für die klinische Anwendbarkeit im Einzelfall zeigte sich mit einer Richtigkeit von knapp 59% der Ereignisse ein für die kleine Stichprobe zufriedenstellendes Ergebnis. Die Einschränkungen und Unstimmigkeiten, die sich beim Vergleich ergaben, sind vermutlich durch verschiedene Faktoren bedingt: Zum einen ist die Stichprobe im Vergleich zu denen von Riecke et al. sowie Sperduto et al. relativ klein, wodurch Ausreißerwerte stärker ins Gewicht fallen und nicht ausgeglichen werden. Vor allem die geringe Anzahl der Patientinnen in Gruppe 4 macht die Notwendigkeit einer Analyse mit größeren Patientinnenkollektiven, bei denen von einer besseren Prognose ausgegangen wird, deutlich. Auch in dem großen Kollektiv an Patientinnen von Riecke et al. wurden nur 10,1 % der „besten“ Prognosegruppe 4 zugeordnet. Gerade für diese Patientinnen ist eine genaue Evaluation der Metastastherapie entscheidend, von der sie bei guter Prognose nicht nur Monate, sondern sogar Jahre an Lebenszeit gewinnen könnten.

Bei der Analyse der ersten Gruppe, in der sich tendenziell viele Patientinnen befanden, konnte der Score am besten validiert werden, obwohl Riecke et al. in ihrer Arbeit die Problematik der etablierten Scores, das Kurzzeit- und Langzeitüberleben vorherzusagen, aufzeigte. Für die Langzeitüberlebenden in Gruppe 4 schlagen die Autorinnen daher vor, hier noch einmal eine Unterteilung in verschiedene Untergruppen durchzuführen. Diesem Vorschlag lässt sich auch bei Betrachtung des hier untersuchten Kollektivs angesichts der extrem großen Spannweite der Überlebenszeiten bis zu 82 Monaten und der Tatsache, dass die Hälfte der Patientinnen den oberen Grenzwert des 95%- KI bislang ohne Zeichen einer Progression überlebt haben, zustimmen.

Ansonsten kann auf Grundlage der erhobenen Daten und dem Vergleich mit der Literatur der Einsatz des GPA in der klinischen Praxis als durchaus sinnvoll erachtet werden, wenn er auch nicht zur alleinigen Entscheidung für die therapeutischen Strategien dienen sollte.

Ein Problem bei der Validierung des GPA wurde bereits im Literatur- und Ergebnisteil angesprochen und stellt schon seit vielen Jahren ein nicht gelöstes Problem dar: Sowohl die uneinheitliche Definition der Luminal Subtypen sowie auch der unklare Grenzwert für die Einteilung des Proliferationsindex Ki-67 in die Kategorien „high“ oder „low“ (Goldhirsch et al. 2013). Mengel et al. berichteten über eine mangelnde Reproduzierbarkeit des Ki-67 Markers, dessen Wert abhängig vom Labor und dem Untersucher ist (Mengel et al. 2002). In den letzten Jahren wurden zwar Untersuchungen und Studien mit dem Ziel, die Validität des Ki-67 zu erhöhen und seine Analyse zu standardisieren, durchgeführt, es kann jedoch weiterhin keine allgemeingültige Aussage bezüglich eines bestimmten Grenzwertes gemacht werden (Petrelli et al. 2015; Polley et al. 2015).

Die uneinheitliche Definition der luminalen Subtypen kann ebenfalls zu verfälschten Ergebnissen führen. Die Einteilung des Luminal B Subtyps erfolgt nicht nach einer weiteren Unterteilung nach der Positivität des HER2-Rezeptorstatus, wie es eigentlich nach dem Konsensus der St. Gallen Konferenz vorgesehen ist. Demzufolge wurden manche Patientinnen einer anderen Kategorie, meist dem nach dem Breast GPA als Luminal A Subtyp bezeichneten, zugeordnet, für die eigentlich andere prognostische Faktoren gelten (*GPA Index* 2022; Wu et al. 2017).

Zudem wurden für die Validierung des GPA durch Sperduto et al. sowohl Patientinnen ausgeschlossen, bei denen eine leptomeningeale Metastasierung bekannt war, als auch die, bei denen es zu rezidivierendem Auftreten von HM im Krankheitsverlauf kam. Hierdurch wird der durchgeführte Vergleich der Überlebensanalysen beeinflusst. Da für beide ausgeschlossenen Patientinnengruppen eine schlechtere Prognose angenommen wird, könnte dies die besseren Überlebenszeiten der Stichproben von Sperduto et al. im Vergleich zu denen von Witzel et al. und dieser Arbeit erklären.

Zudem zeigten sich in der Cox Regressionsanalyse sowohl die Resektion der HM, als auch die Bestrahlung als unabhängige prognostische Einflussfaktoren. Insofern kann man auch von einem Einfluss der verschiedenen Therapien auf die Ergebnisse ausgehen, die zu Verfälschungen und einer fehlenden Vergleichbarkeit führen können.

Im Folgenden werden einige Faktoren, die Teil des GPA sind, sowie deren prognostische Bedeutsamkeit eruiert. An dieser Stelle sei noch gesagt, dass beim multiplen Testen, wie es für die meisten Variablen und auch für den GPA durchgeführt wurde, die α -Fehlerwahrscheinlichkeit erhöht ist.

5.3.1 Alter

Das Alter der Patientinnen bei Diagnose der Hirnmetastasen gilt als gesicherter die Prognose beeinflussender Risikofaktor. In der Arbeit von Riecke et al. zeigten die Patientinnen, die 60 Jahre oder älter waren ein schlechteres medianes Überleben von 5 Monaten im Vergleich zu den jüngeren, die median 11,3 Monate überlebten, während sowohl Witzel et al. wie auch Sperduto et al. ein junges Alter der Betroffenen mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit in Zusammenhang brachten, was sich auch in anderen Analyse der letzten Jahre bestätigte (Leone et al. 2017; Witzel et al. 2018; Sperduto et al. 2020). Nach dem GPA erfolgt eine Dichotomisierung der Patientinnen in die Gruppe der unter 60-Jährigen und eine derer, die 60 Jahre oder älter sind. In einer 2021 veröffentlichten Arbeit von Zimmermann et al. wurde eine andere Aufteilung der Altersgruppen, nämlich in die der unter 50-Jährigen und der über 50-Jährigen vorgenommen (Zimmerman et al. 2021). Auch Niwinska et al. sowie Le Scodan et al., die andere Prognosescores für HM entwickelten, nutzen das Alter von 50 Jahren als Grenze. Damit läge die Grenze ziemlich genau beim medianen Alter der Betroffenen der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse: Nämlich 55 Jahre (Le Scodan et al. 2007; Niwińska and Murawska 2012).

In Kaplan Meier Analyse des Kollektivs zeigte sich weder ein signifikanter Einfluss des Alters für die Dichotomisierung der < 60-/≥ 60-Jährigen, noch für die Aufteilung in < 50-Jährige und ≥ 50-Jährigen. Auch eine genauere Analyse nach Altersgruppen (Alter <35 Jahre, 35-44, 45-54, 55-65, >65) führte zu keinem Nachweis einer Signifikanz. Als plausibelster Grund hierfür erscheint die zu kleine Stichprobe und die dafür große Spannweite des Alters von 25 bis 84 Jahren, die so keinen eindeutigen Einfluss aufzeigen kann. Das Alter als prognostischer Faktor wurde jedoch bereits in der Vergangenheit kritisch diskutiert und konnten nicht immer als prognostischer Faktor validiert werden (Gerdan et al. 2013). In dem ersten von Sperduto et al. definierten brustkrebsspezifischen GPA berichteten die Autoren, dass das Alter der Faktor sei, der den geringsten Einfluss auf das Überleben hat

(Sperduto et al. 2012b). In der letzten Neuerung des GPA wurde das Alter jedoch erneut als entscheidender prognostischer Faktor in den GPA mit aufgenommen (Sperduto et al. 2020). Die Unklarheit über die Definition der Altersgrenze macht dennoch deutlich, dass in der klinischen Entscheidung das Alter nicht so sehr wie andere Faktoren ins Gewicht fallen sollte und wichtiger als das tatsächliche Alter das biologische Alter der Patientin ist, das sich in ihrem Allgemeinzustand und damit dem Karnofsky Index widerspiegelt, der sich auch in diesem Kollektiv als dem Alter überlegener Prognosefaktor zeigte.

5.3.2 Performance Status

Der ursprüngliche GPA, der spezifisch für Brustkrebspatientinnen entwickelt wurde, fand als unabhängigen prognostischen Faktor nur den des Allgemeinzustandes der Patientin, angegeben mit dem Karnofsky Index. Hier dienten die Daten von Patientinnen, die in den Jahren 1985-2007 analysiert wurden, zur Validierung (Sperduto et al. 2008). In nahezu allen etablierten Scores gilt der Karnofsky Index als relevanter und zum Teil sogar relevantester Einflussfaktor der Prognose (Le Scodan et al. 2007; Riecke et al. 2021). Nach der RPA Klassifikation ist das einzige definierende Merkmal der schlechtesten Prognosegruppe III der Karnofsky Index $< 70\%$ (Gaspar et al. 1997).

Auch in dieser Arbeit konnte die Wichtigkeit des Allgemeinzustandes der Patientin bestätigt werden: Es zeigte sich in der Kaplan Meier Analyse sowohl für den **Karnofsky Index** als auch für den **ECOG** ein statistisch signifikanter Einfluss (**p=0,009** und **p=0,004**). So wirkt sich ein besserer Allgemeinzustand bei Diagnose der HM positiv auf die Überlebenszeit der Patientin aus.

Auch in der Cox Regressionsanalyse bestätigte sich der unabhängige Einfluss des Karnofsky Index auf die Prognose. Lediglich in der multivariablen Analyse, in der sowohl der Karnofsky Index sowie auch der GPA eingeschlossen waren, zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Da der Karnofsky Index jedoch im GPA als Faktor mit eingerechnet ist, schwächt sich der Einfluss dieses Faktors in dieser Analyse selber ab.

Neben den Stärken der Evaluation des Performance Status seien hier auch die Schwächen dieser Untersuchung genannt, die Frappaz et al. jüngst an Patientinnen mit zerebralen Tumoren untersuchten: Sie fanden heraus, dass die Einteilung der Patientinnen nach gutem und schlechtem Allgemeinzustand abhängig vom Untersuchenden, dessen Erfahrung und auch dessen klinischer Fachrichtung ist. So teilten ältere Ärztinnen die Patientinnen eher einem schlechteren Score zu als weniger erfahrene Untersucher. Auch die verschiedenen Scoring Systeme sehen die Autoren kritisch: Wenn der Allgemeinzustand der Patientin als Ein- oder Ausschlusskriterium für eine klinische Studie gilt, so werden signifikant mehr Patientinnen

eingeschlossen, wenn ihr Zustand nach dem von der WHO etablierten ECOG evaluiert wurde, als solche, bei denen der Karnofsky Index als Grundlage diente. Patientinnen mit zerebralen Tumoren, die an klinischen Studien teilnehmen, haben nach Angaben der Autoren durch die verbesserten und neuen Therapien eine bessere Gesamtüberlebenszeit. Vor allem Patientinnen mit zuvor bestehenden neurologischen Defiziten und demzufolge schlechtem Performance Status erhalten nur sehr selten Zugang zur Teilnahme an klinischen Studien, wofür in Zukunft nach Lösungen gesucht werden sollte (Frappaz et al. 2021).

Bei der Datenerhebung dieser Arbeit fiel auf, dass der ECOG der Parameter ist, der am lückenhaftesten in den Tumorboards erfasst wurde und nicht für jede Patientin anhand der ärztlichen Dokumentation retrospektiv ermittelt werden konnte. Diese Problematik wurde auch von Freeman et al. angesprochen: Obwohl der Allgemeinzustand der Patientin seit mehreren Jahrzehnten als einer, wenn nicht der relevanteste Prognosefaktor gilt, scheint seine Ermittlung nicht automatisch Teil der ärztlichen Routine und Dokumentation zu sein (Freeman et al. 2022).

Da der Performance Status sowohl in der Literatur als auch nach den Ergebnissen dieser Arbeit als beständiger prognostischer Einflussfaktor angesehen werden kann, sollte eine Einteilung der Patientinnen stets gewissenhaft und vollständig erfolgen und auch im Verlauf der Erkrankung und vor therapeutischen Entscheidungen reevaluiert werden.

5.3.3 Extrakranielle Metastasierung

Sowohl in diesem Kollektiv als auch in dem von Witzel et al. sind die Patientinnen, bei denen bei Diagnose der HM bereits eine Fernmetastasierung stattgefunden hat, in der deutlichen Überzahl: Unter den Patientinnen der UM Mainz mit einer Häufigkeit von 76,1 % bei Witzel et al. von 80%. Die zerebrale Metastasierung stellt somit einen Ausdruck der späten Brustkrebserkrankung dar (Witzel et al. 2018). Der Frage, ob das Vorhandensein extrakranieller Metastasen als entscheidender prognostischer Faktor für die Patientinnen angenommen werden kann, wurde in verschiedenen Studien nachgegangen und schließlich mit Aufnahme in den GPA 2020 von Sperduto et al. bejaht (Laakmann et al. 2016a; Zhuang et al. 2019). Wie in den oben genannten Studien zeigte sich auch in diesem Kollektiv, dass eine extrakranielle Metastasierung die Überlebenszeit negativ beeinträchtigt: In der multivariablen Cox Regressionsanalyse konnte sich die extrakranielle Metastasierung gegenüber den anderen Variablen als überlegener prognostischer Faktor nicht durchsetzen. Die Gruppe derer, bei denen die zerebrale Metastasierung der einzige Ort des metastatischen Geschehens war, ist hier mit elf Patientinnen sehr klein, was eine Vergleichbarkeit mit den Studien, in die mehrere tausend Patientinnen eingeschlossen wurden, in Frage stellt. Es bleibt

zu diskutieren, ob statt der Frage nach Vorhandensein der extrakraniellen Metastasierung auch andere Faktoren, die die Fernmetastasierung betreffen, einen prognostischen Einfluss haben. So schlugen Zhuang et al. die Progression der extrakraniellen Metastasierung als prognostischen Faktor vor. Als progrediente extrakranielle Metastasierung wurde eine per Bildgebung diagnostizierte Verschlechterung des metastatischen Geschehens unter laufender Systemtherapie definiert. Die Autoren fanden ein signifikant schlechteres Überleben bei diesen Patientinnen als bei denen mit neu diagnostizierter metastatischer Erkrankung oder denen mit „kontrollierter Systemerkrankung“ (Zhuang et al. 2019). Da es sich hier mit 282 Patientinnen um ein eher kleines Kollektiv handelte, kam es bisher zu keiner Etablierung dieses Faktors in den Scores. In der klinischen Praxis hat die Progression der Erkrankung jedoch einen bedeutenden Einfluss, so wird die Therapie meist im Anschluss an eine diagnostizierte Progression angepasst oder umgestellt. Eine genauere Untersuchung dieses Faktors erscheint bei der Betrachtung der Patientinnen dieser Arbeit sinnvoll: Unter denen, die die Diagnose der HM deutlich länger als prognostiziert überlebten sowie auch unter den Patientinnen, die progressionsfrei am Leben sind, gibt es einen hohen Anteil an Patientinnen mit extrakranieller Fernmetastasierung. Insofern lässt sich die Hypothese aufstellen, dass eine Kontrolle der Erkrankung auch auf die Progression der HM einen Einfluss hat. Der Begriff der „kontrollierten Erkrankung“ ist kritisch zu hinterfragen, so wird dieser Begriff in der Literatur zwar häufiger verwendet, es herrscht jedoch keine einheitliche Definition. In einigen Arbeiten bezieht sich die Begrifflichkeit auf die Kontrolle des primären Tumorgeschehens, dann auf die Kontrolle des metastatischen Geschehens, die Anzahl der extrakraniellen Metastasenlokalisationen oder wird im Bezug auf weitere Einflussfaktoren, wie beispielsweise das Vorhandensein von Komorbiditäten, verwendet (Mintz et al. 1996; Yamamoto et al. 2012; Ahluwalia et al. 2014; Salvati et al. 2018; Zimmerman et al. 2021).

Gerdan et al. identifizierten in ihrem Kollektiv die Anzahl der extrakraniellen Metastasenlokalisationen als prognostischen Faktor, der sich bei der Untersuchung größerer Stichproben jedoch nicht durchsetzte (Gerdan et al. 2013). Auch in dem Kollektiv der UM Mainz zeigte sich ein relevanter Einfluss der Anzahl an Metastasenlokalisationen. Vor allem zwischen den Patientinnen mit nur einem weiteren Ort der Fernmetastasierung und denen mit zwei Lokalisationen neben der zerebralen Metastasierung findet sich ein großer Sprung hinsichtlich der geschätzten Prognose: Patientinnen mit einer extrakraniellen Lokalisation haben nach der Kaplan Meier Schätzung eine mediane Überlebenszeit von immerhin 16 Monaten. Bei den Patientinnen mit zwei Lokalisationen ist sie um fast ein ganzes Jahr kürzer und beträgt fünf Monate. Insofern ist der Begriff der „kontrollierten Erkrankung“, wenn man ihn auf die zahlenmäßige Ausbreitung des metastatischen Geschehens bezieht, für diese Stichprobe als einflussreich anzunehmen.

Da sich das Vorhandensein von Fernmetastasen in allen Scores als unabhängiger Faktor etabliert hat und auch in diesem Kollektiv einen signifikanten Einfluss zeigt, kann er als entscheidender Einflussfaktor angesehen und verifiziert werden. Hinzu kommt hier der Einfluss der Anzahl an extrakraniellen Metastasenlokalisationen, insbesondere der Sprung zwischen einer weiteren und zwei extrakraniellen Lokalisationen.

5.3.4 Intrinsischer Subtyp

Nach Etablierung des GPA als brustkrebspezifischer Prognosescore umfasste die erste Aktualisierung die Analyse des Effektes des Tumorsubtyps sowie seine Aufnahme als Prognosefaktor in den Score (Sperduto et al. 2013). Die Annahme, dass die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit Luminal B Tumoren (HER2- und HR-positive Tumore), am besten ist, hielt sich über die Zeit von 1993 bis zur letzten Neuerung des Scores 2020. Die bessere Prognose von Patientinnen mit Luminal B Tumoren wird den besseren adjuvanten Therapiemöglichkeiten bei Rezeptorpositivität zugeschrieben (Begnami et al. 2011; Bailleux et al. 2021).

In der Analyse zum GPA von 2020 lag das mediane Überleben der Patientinnen mit Luminal B Tumoren bei 27 Monaten, dicht gefolgt von dem der HER2-positiven, das mit 25 Monaten angegeben wird (Sperduto et al. 2020). Auch für die hier untersuchte Stichprobe zeigt sich sowohl in der Kaplan Meier Analyse wie auch in der multivariablen Regressionsanalyse ein relevanter Einfluss auf die Prognose. So zeigt sich eine deutliche prognostische Überlegenheit der Patientinnen mit Luminal B („triple-positiven“) Tumoren und HER2-positiven Tumoren gegenüber denen mit triple-negativen Tumoren. Die medianen Überlebenszeiten waren insgesamt deutlich länger als bei Sperduto et al. angegebenen, da die Werte der Langzeitüberlebenden hier stärker ins Gewicht fallen als in den großen Kollektiven: Bei den triple-positiven Tumoren lag die mediane Überlebenszeit der Patientinnen bei 65 Monaten und bei den HER2-positiven bei 58 Monaten. Für die Zeiten der Luminal A Tumoren sowie der triple-negativen Tumoren ergeben sich mit 4 Monaten und 7 Monaten ähnliche mediane Überlebenszeiten wie bei Witzel et al. (5,9 Monaten und 4,6 Monate) und Sperduto et al.. In der multivariablen Analyse von Witzel et al. zeigte sich der triple-negative Rezeptorstatus weiterhin als unabhängiger prognostischer Faktor. Auch hier konnte eine solche Tendenz mit einem p-Wert von 0,076 in der Cox Regressionsanalyse gezeigt werden. Weiterhin zeigte sich in der Kaplan Meier Analyse auch die HER2-Rezeptorpositivität als auf die Prognose positiv auswirkend. Der **HER2-Rezeptorstatus** erwies sich auch in der multivariablen Analyse als unabhängiger prognostischer Faktor mit einem **p-Wert von 0,004**, was mit den Ergebnissen der Literatur übereinstimmt und sicherlich auch mit den neuen Therapiemöglichkeiten sowie

der Eigenschaften vieler zielgerichteter Substanzen, über die Blut-Hirn-Schranke zu kommen, zusammenhängt (Lin et al. 2020).

Für die gesonderten Analysen des Einflusses des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus fand sich in diesem Kollektiv zwar keine Signifikanz, jedoch zeigte sich in Einklang mit oben angesprochenen Studien Patientinnen mit Luminal B Subtyp (HER2- und HR-positiv) als die Gruppe mit der besten Überlebenszeit (Riecke et al. 2021). Diese Annahme konnte über die letzten Jahrzehnte hinweg wiederholt bestätigt werden (Melisko et al. 2008; Sperduto et al. 2013). Hier ist nicht der HER2-Rezeptorstatus allein für die bessere Prognose verantwortlich, es zeigte sich in einer Studie von Gianni et al. sogar, dass triple-positive Tumore resistent gegenüber HER2-gerichteten Therapien sind (Gianni et al. 2012). Demnach scheint vielmehr das gleichzeitige Bestehen des HER2-positiven und des HR-positiven Rezeptorstatus die Prognose zu verbessern, was auch daran zu erkennen ist, dass Patientinnen mit HER2-negativen luminalen Tumoren eine signifikant schlechtere Überlebenszeit haben (Sperduto et al. 2020). Daraus lässt sich eine Abhängigkeit des Tumorgeschehens vom Hormonrezeptorstatus HER2-positiver Tumoren schließen, die genauer untersucht werden sollten (Leone et al. 2017).

Bezüglich der Therapie von Patientinnen mit Hirnmetastasen und HR-positivem Tumorsubtypen gab es in den letzten Jahren Weiterentwicklungen: Bergen et al. konnten 2019 zeigen, dass sich die Fortsetzung der endokrinen Therapien bei Diagnose von HM positiv auf den Verlauf der Erkrankung und das mediane Überleben auswirkt. Diese Erkenntnisse könnten in Zukunft dazu führen, dass auch die HM der Patientinnen mit HR-positiven Tumoren zielgerichtet und nicht mehr mit Chemotherapie allein behandelt werden (Bergen et al. 2019).

So ist der Subtyp des Tumors in vergangenen wie auch in dieser Studie ein bedeutender prognostischer Faktor, dessen Wirkung nicht durch die Tumorbiologie allein, sondern auch durch die damit verbundenen verbesserten Therapieoptionen zustande kommt. Er sollte stets Baustein der Prognosescores für Brustkrebspatientinnen mit zerebraler Metastasierung sein, wie es beim Breast GPA umgesetzt wurde.

5.3.5 Vergleich des GPA mit dem RPA Prognosescore und weiteren Prognosescores

Um die Prognose von Krebspatienten mit Hirnmetastasen zu ermitteln, ist der RPA der weltweit am häufigsten verwendete Score (Zindler et al. 2013). Auch für dieses Kollektiv zeigte er einen signifikanten Einfluss mit der längsten Überlebenszeit für Patientinnen der Klasse I und die kürzeste für die der Klasse III (95%-KI: 1,407-6,593). Das Signifikanzniveau lag mit **p = 0,023** unter dem des Breast GPA. Zur Prognoseklasse RPA I zählten nur drei Patientinnen, so dass

keine mediane Überlebenszeit ermittelt werden konnte und der Score eher unpraktikabel für das kleine Kollektiv erscheint. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit ist außerdem zu diskutieren, dass gemäß des RPA Index dem Alter ein entscheidender Einfluss zugeschrieben wird, der für die Patientinnen der UM Mainz nicht gezeigt werden konnte (siehe 5.3.1). So kann nach dem RPA von Gaspar et al. allein das Alter der Patientin eine Zuordnung in eine schlechtere Prognosegruppe bedingen, was angesichts des starken Effekts anderer Faktoren - wie beispielsweise dem Allgemeinzustand oder dem Tumorsubtyp - ungenau erscheint (Gaspar et al. 1997).

Niwinska et al. entwickelten 2010 für Mammakarzinompatientinnen auf Basis des ursprünglichen RPA den New Breast Cancer RPA Prognostic Index, in den als zusätzliche Faktoren die Anzahl der HM sowie der Karnofsky Index mit eingingen. Danach versuchten Yamamoto et al. das Problem des RPA zu lösen, dass der größte Anteil an Patientinnen der Klasse II zugeordnet wurde und damit eine Ungenauigkeit der Prognosevorhersage durch den RPA entstand. Auch in dem Kollektiv der UM Mainz wurden die meisten Patientinnen (57,3%) der Klasse II zugeordnet. Im Kollektiv von Yamamoto et al lag dieser Anteil sogar bei über 80 % (Yamamoto et al. 2012) .

Für 65 Patientinnen der Klasse II konnte eine Subgruppenzuordnung vorgenommen werden. Hier gingen die Variablen Karnofsky Index von unter 90 %, das Vorhandensein extrakranieller Metastasen, die unkontrollierte Tumorerkrankung sowie das Vorhandensein von multiplen Hirnmetastasen als Faktoren, die eine schlechtere Prognose bedingen, in die Scoreberechnung mit ein (Yamamoto et al. 2012). Vermutlich aufgrund der zu geringen Gruppengröße ließen sich in der Überlebensanalyse nach Kaplan Meier keine Signifikanzen finden. Hinzu kommt, dass alle Patientinnen der RPA Klasse II bis zum Ende der Datenerhebung verstorben sind, wodurch keine Statistiken berechnet werden konnten. Eine Tendenz ist bei Betrachtung der Überlebensgraphen für die Subgruppen IIa, IIb und IIc zwar zu erkennen (siehe Abbildung 4.22.2), ein valider Vergleich ist jedoch nicht möglich und die Vorhersage bleibt nach den Ergebnissen dieser Arbeit - auch nach der Aktualisierung des RPA - zu ungenau. Ein Problem ist hier sicher auch die zuvor angesprochene lückenhafte Dokumentation des Karnofsky Index, was der häufigste Grund dafür war, dass der RPA für die Patientinnen der UM Mainz nicht ermittelt werden konnte.

Sowohl nach den Überlebensanalysen des Kollektivs der UM Mainz wie auch in der Literatur zeigt sich, dass der genauere und besser anwendbare Score für Mammakarzinompatientinnen der Breast GPA - insbesondere nach dessen letzter Neuerung im Jahr 2020 - ist. Bei Laakmann et al. lag das Signifikanzniveau für den Breast GPA wie in dem Kollektiv dieser

Arbeit bei $p = 0,001$. Auch der 2012 von Sperduto et al. entwickelte GPA zeigte sich in großen Studien anderen Prognosescores wie dem RPA überlegen. Für den GPA von 2012 und den Breast GPA erfolgt die Differenzierung nach den Ausprägungen der Prognosefaktoren kleinschrittiger mit einer Prognosegruppe mehr, was insbesondere bei der großen Spannweite der Überlebenszeiten notwendig ist, um die Genauigkeit der Vorhersage zu gewährleisten (Laakmann et al. 2016a; Riecke et al. 2021).

Die bessere Vorhersage durch den Breast GPA für Mammakarzinompatientinnen beruht aller Wahrscheinlichkeit nach vor allen Dingen auf dem Einfluss der intrinsischen Subtypen des Tumors, der für den GPA – jedoch nicht für den RPA - erfasst wird.

Weitere Scores, die in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt und evaluiert wurden, sich in klinischen Studien der letzten Jahre jedoch ebenfalls nicht mehr gegen des Breast GPA durchsetzen konnten, sind beispielsweise der *Rades Score 2011*, der *Breast Score of Rades* oder der *Basic Score Brain Metastases*. In allen finden sich der Karnofsky Index, das Vorhandensein extrakranieller Metastasen und die Anzahl an HM als einflussnehmende Prognosefaktoren. In keinem von Ihnen ist der intrinsische Subtyp miteingefasst, was als plausibelster Grund der Überlegenheit des Breast GPA angesehen werden kann. Die Einteilung der Primären in die Subtypen bildet die Grundlage für die therapeutischen Optionen ab, die sich für die Behandlung der Patientin ergeben. Die zielgerichtete Therapie beeinflusst maßgeblich die Prognose der Betroffenen mit Hirnmetastasen, was sich im besseren Vorhersagen des Überlebens durch den Breast GPA widerspiegelt. Dies bestätigt sich in der Stichprobe des hier untersuchten Kollektivs wie auch in der Literatur (Darlix et al. 2019; Sperduto et al. 2012a; Wu et al. 2017).

In dieser Arbeit bestätigte sich zwar die gute Anwendbarkeit und genaue Vorhersage des Breast GPA für die Patientinnen der UM Mainz, für einen genauen Vergleich wäre jedoch die Analyse eines deutlich größeren Kollektivs, insbesondere für Subgruppenanalysen – wie die der RPA Klasse II - notwendig.

5.4 Klinik zerebraler Metastasen als Einflussfaktor der Prognose

Laakmann et al. berichteten 2020, dass asymptomatische Patientinnen ein besseres Gesamtüberleben haben als solche mit Symptomen bei Erstdiagnose der Hirnmetastasen. Für die Patientinnen dieses Kollektivs konnte für diesen Zusammenhang keine klinische Signifikanz, jedoch eine Tendenz festgestellt werden, die die Beobachtungen der Autorinnen unterstützen: Das mediane Überleben der Asymptomatischen lag bei 75 Monaten und das der

Symptomatischen bei 69 Monaten. Das Signifikanzniveau lag nach dem Breslow Test bei 0,144 und nach dem Log Rank Test bei 0,055. Laakmann et al. beobachteten den stärksten Effekt des Auftretens asymptomatischer Metastasen in der Gruppe der HER2-positiven, eine solche Subgruppenanalyse war in dem hier untersuchten kleinen Kollektiv nicht sinnvoll (Laakmann et al. 2020).

5.5 Anzahl, Größe und Lokalisation der Hirnmetastasen als Einflussfaktoren der Prognose

Die Diagnose der zerebralen Metastasierung wird meist mittels MRT gestellt, so wurde es in diesem Kollektiv (zu 78,6 %) und auch in der Studie von Witzel et al. (zu 73,8%) beobachtet (Witzel et al. 2018).

Anzahl und Größe der Hirnmetastasen

Das Vorhandensein von mehr als einer HM gilt, unter anderem nach dem Breast GPA, als mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert (Sperduto et al. 2020). Dies liegt maßgeblich an der Möglichkeit der Resektion und den lokalen therapeutischen Optionen, die sich bei einer begrenzten Anzahl an HM ergeben (siehe Kapitel 5.7). Auch in den Studien zu den neuroradiologischen Prognosescores für Brustkrebspatientinnen mit HM wurde in den letzten Jahren die Bedeutung des intrakraniellen Tumorumfanges auf das Outcome und Überleben der Patientinnen hervorgehoben (Donofrio et al. 2020; Hirshman et al. 2018).

Laakmann et al. beschäftigten sich mit der Bedeutung der Anzahl, Größe und Lokalisation der Metastasen auf die Prognose der Patientinnen: Es zeigte sich bezüglich der radiologischen Muster eine ähnliche Häufigkeitsverteilung beim Vergleich des Kollektivs von Laakmann et al. mit dem der Patientinnen der UM Mainz. Bei etwas mehr als einem Viertel der Patientinnen lag in beiden Kollektiven lediglich eine Metastase vor. 26,8% hatten in der Studie von Witzel et al. 2-3 HM, in dem hier untersuchten Kollektiv waren es etwa 18 % und etwa gleich viele Patientinnen mit vier oder mehr Metastasen (hier 49,6% im Vergleich zu Witzel et al. 43,2%).

Die Anzahl an Hirnmetastasen stellt einen von Subbiah et al. identifizierten unabhängigen Prognosefaktor dar, der in der letzten Neuerung des GPA mit aufgenommen wurde. Die Variable wurde zu diesem Zweck dichotomisiert: Hier ist die Frage, ob eine HM vorliegt oder, ob zwei oder mehr HM vorliegen (Subbiah et al. 2015; Sperduto et al. 2020).

Bei der durchgeführten Kaplan Meier Analyse nach dem Einfluss der Anzahl der Hirnmetastasen zeigte sich mit einem p-Wert von 0,054 definitionsgemäß nur sehr knapp kein signifikantes Ergebnis, aber doch eine deutliche Tendenz dafür, dass das Vorhandensein von

nur einer HM und die damit besseren therapeutischen Möglichkeiten, wie beispielsweise die Resektion, mit einer besseren Prognose assoziiert sind (Cardoso et al. 2017; Cardoso et al. 2018).

Der mediane Durchmesser der HM der für diese Studie untersuchten Metastasen lag bei 23 mm, der in der Arbeit von Witzel et al. bei 17-18mm. Die HM bei Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren haben nach Laakmann et al. einen größeren Durchmesser als die der anderen Subtypen (Laakmann et al. 2016b; Witzel et al. 2018). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Subtyp und Größe der Metastasen und damit verbundenen Komplikationen wurde in der Literatur jedoch bisher nicht gezeigt. So fanden beispielsweise Arvold et al. triple-negative und lumbale Tumoren als mit einem größeren Durchmesser assoziiert, was im Gegensatz zu den Beobachtungen von Laakmann et al. steht (Arvold et al. 2012).

Lokalisation der Hirnmetastasen

Auch die Lokalisation und Anzahl der HM zeigte sich in den verschiedenen Kollektiven ähnlich verteilt: In der vorderen Schädelgrube waren die HM zu 31,1% (Witzel et al.) beziehungsweise 25,6 % (Kollektiv UM Mainz) zu finden, in der hinteren zu 22,7 % (21,4%) und in beiden Gruben zu 30,6%. Bei Witzel et al. kam das etwas häufiger, nämlich mit 41 %, vor. Der Hypothese der Bevorzugung einer intrazerebralen Metastasenlokalisierung, die der Literatur nach abhängig vom primären Tumorgeschehen ist, kann hier, der Übereinstimmung der Ergebnisse nach, zugestimmt werden. Laakmann et al. sowie auch Witzel et al. untersuchten die Metastasenlokalisierung im Gehirn in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus des Tumors und kamen zu dem Ergebnis, dass HER2-positive Tumoren zu einer häufigeren Metastasierung in die hintere Schädelgrube, speziell in den Okzipitallappen, und weniger häufig zu einer leptomeningealen Metastasierung führten. Die Bevorzugung der hinteren Schädelgrube HER2- positiver Tumore als Lokalisation der HM wurde auch bei den Patientinnen der UM Mainz beobachtet. Die Metastasierung in den Okzipitallappen war nach Laakmann et al. mit einer kürzeren medianen Überlebenszeit verbunden als die Metastasierungen in einen anderen Hirnlappen (Laakmann et al. 2016b).

Aufgrund einer zu geringen Datenmenge, insbesondere was die radiologischen Angaben zur HM-Verteilung angeht, wurden bei der Frage nach Korrelation zwischen dem intrinsischen Subtyp des Tumors und der Lokalisation der HM, ihrer Größe und der leptomeningealen Beteiligung in dem hier untersuchten Kollektiv keine signifikanten Zusammenhänge gefunden. Untersucht wurde die Frage nach Korrelation mit Kreuztabellen. Es zeigten sich, was die Häufigkeitsverteilung angeht, ähnliche Werte und Tendenzen wie in den Arbeiten von Laakmann et al. und Witzel et al.: Sowohl im hier untersuchten Kollektiv als auch in denen der anderen beiden Studien zeigten HER2-positive Tumore eine Bevorzugung der Metastasierung

in die hintere Schädelgrube. Hier mit einer prozentualen Häufigkeit von 47,8% (Witzel et al.: 54%), wobei zu dieser Zahl noch die Patientinnen hinzugezählt werden können, bei denen sowohl in der vorderen als auch in der hinteren Schädelgrube eine Metastasierung stattfand - auch unter diesen überwogen die HER2-positiven. Angesichts dieser Beobachtungen kann auch für dieses Kollektiv die Annahme bestätigt werden, dass der Subtyp das Metastasierungsmuster beeinflusst und dieses hinsichtlich gezielter Therapieoptionen näher untersucht werden sollte.

5.6 Zeitraum von Diagnose des Mammakarzinoms bis zur Diagnose der Hirnmetastasen als Einflussfaktor der Prognose

Ein langes hirnmetastasenfreies Krankheitsintervall konnte sich in dieser Studie nicht als auf die Überlebenszeit positiv auswirkend zeigen, auch in der Literatur wird die Bedeutung des Intervalls als Einflussfaktors kontrovers diskutiert (Regierer et al. 2014; Nieder et al. 2010; Kuba et al. 2014). Für den GPA 2020 wurde das Zeitintervall nicht mehr als Faktor evaluiert. Untersucht wurde jedoch der Zusammenhang zwischen dem Subtyp des Tumors und der Länge des progressionsfreien Krankheitsintervalls. Da für den Subtyp des Tumors ein signifikanter Einfluss gefunden werden konnte, hängt diese Zeit indirekt mit der Gesamtüberlebenszeit zusammen (Sperduto et al. 2013).

In dem Kollektiv von Witzel et al. lag die Zeit zwischen histologisch diagnostiziertem Mammakarzinom und der ersten Bildgebung, bei der intrazerebrale Metastasen gefunden wurden, im median bei 35 Monaten, wobei sie bei triple-negativen Tumoren mit 21 Monaten am kürzesten und bei luminalen Tumoren mit 43,4 Monaten am längsten war. Diese Zusammenhänge wurden auch in der Literatur vorheriger Jahre gefunden (Eng et al. 2016; Sperduto et al. 2020). In dem Kollektiv der UM Mainz lag das Intervall mit 43 Monaten in einem ähnlichen Bereich. Bei der Zusammenhangsanalyse zeigte sich zwar kein signifikantes Ergebnis, jedoch lag bei 57,6% der triple-negativen Tumoren diese Zeit im Bereich zwischen 0 und 24 Monaten, während 60 % der HM, die auf ein luminales Mammakarzinom zurückzuführen waren, erst nach mehr als 2 Jahren diagnostiziert wurden. Der aggressivere Krankheitsverlauf triple-negativer Karzinome sowie die besseren adjuvanten Therapiemöglichkeiten endokriner und HER2-positiver Tumoren lassen diesen Zusammenhang sinnvoll erscheinen und erklären auch, dass sich das Zeitintervall über die letzten Jahrzehnte stetig verlängert hat (Mounsey et al. 2018; Sperduto et al. 2020).

Auch wenn das progressionsfreie und hirnmetastasenfreie Krankheitsintervall letztendlich keinen unabhängigen Einfluss auf die Überlebenslänge hat, so ist diese Zeit für die einzelne

Patientin doch ein entscheidender Faktor, da das Auftreten der HM in der überwiegenden Anzahl der Fälle mit klinischen, die Lebensqualität beeinflussenden Symptomen in Verbindung steht. Der Einbruch des körperlichen und sozialen Zustands der Patientinnen im Verlauf der Erkrankung nach der Diagnose der HM sind in den Diagrammen 4.7 und 4.8 anhand der Veränderung des ECOG zu erkennen.

5.7 Therapiemöglichkeiten von Hirnmetastasen

Lokaltherapie

Sowohl die lokale als auch die systemische Therapie der HM verbesserte sich in den letzten Jahren mit Etablierung der stereotaktischen Bestrahlung, besseren präoperativen Diagnostik und zielgerichteter Therapie, dabei vor allem die Therapie HER2-positiver Tumoren. Diese Entwicklungen nahmen über die letzten Jahrzehnte einen positiven Einfluss auf die Prognose der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom (Sperduto et al. 2020; Bailleux et al. 2021). Die lokalen Therapien in Form der Resektion via Kraniotomie, stereotaktischer Bestrahlung und die Ganzhirnbestrahlung bleiben die wichtigsten primären Maßnahmen zur Kontrolle des intrazerebralen metastatischen Geschehens (van Mechelen et al. 2020).

Für die Durchführung der Operation sowie auch für die Bestrahlung der HM konnte in diesem Kollektiv ein signifikanter unabhängiger Einfluss und damit ein deutlicher Überlebensvorteil der lokal therapierten Patientinnen gezeigt werden: Bei dem Begriff der „statistisch unabhängigen“ Variable muss bedacht werden, dass die Therapiestrategie, die für die Patientin gewählt wird, von einigen der oben beschriebenen Faktoren wie dem Allgemeinzustand der Patientin, der Anzahl der Metastasen und dem Subtyp des Tumors abhängt. Insofern ist die Therapie nicht direkt als prognostischer Faktor zu sehen. Vielmehr ist es so, dass die Prognosegruppe der Patientin als Basis für die Entscheidungsfindung dienen sollte und anhand des Prognosescores eingeschätzt werden kann, ob eine bestimmte Therapie bei der Patientin einen Erfolg hinsichtlich des Überlebens verspricht (Gaspar et al. 1997; Laakmann et al. 2016a). Zudem ist hinsichtlich der Frage der Wirksamkeit lokaler Therapien stets zu beachten, dass eigentlich alle Patientinnen eine medikamentöse Vortherapie oder sogar eine mit der Lokaltherapie gleichzeitig laufende Behandlung erhielten, die ebenso die Prognose beeinflussen und die Analyse des Einflusses der Variablen verfälschen kann.

Sperduto et al. untersuchten den Effekt der lokalen Therapiemöglichkeiten von 1985 bis 2017 an den Patientinnen in drei Zeitabschnitten, im Besonderen, inwiefern sich die Einführung der

stereotaktischen Bestrahlung und die verschiedenen Kombinationen der drei lokalen Verfahren auf die mediane Überlebenszeit auswirkten. Als Vergleich diente hier die alleinige Ganzhirnbestrahlung. Es zeigten sich die stärksten Effekte bei der Kombination aus einer Operation und einer Bestrahlung, unabhängig davon, ob diese als Ganzhirn- oder stereotaktische Radiatio durchgeführt wurde (Sperduto et al. 2020). Auch in dem Kollektiv der UM Mainz lebten die Patientinnen, bei denen eine lokale Therapie durchgeführt werden konnte, länger. In den Überlebensanalysen mittels Kaplan Meier Schätzung sowie in der Cox Regressionsanalyse ließ sich ebenfalls bestätigen, dass die Bestrahlung sowie die Resektion der HM zu längeren Überlebenszeiten führt. Für die Patientinnen, deren HM nicht lokal mit einem der drei genannten Verfahren therapiert wurden, konnte in dieser Stichprobe ein medianes Überleben von 4 Monaten ermittelt werden. Das 95%-Konfidenzintervall lag bei 0-12,77 Monaten. Bei den Patientinnen, die weder eine Bestrahlung noch eine Operation erhielten, handelte es sich jedoch lediglich um neun Patientinnen. Bei zwei Patientinnen ist aus der Dokumentation ersichtlich, dass sie eine weitere Therapie aufgrund ihres Allgemeinzustandes und der weit fortgeschrittenen Erkrankung ablehnten. Bei den übrigen konnte keine Ursache ermittelt werden. Bei sieben Patientinnen konnte aufgrund fehlender Daten keine Angabe hinsichtlich der Durchführung einer Lokalthherapie gemacht werden. Bezüglich der Frage, ob die **Kombination aus Operation und Bestrahlung** einen besseren Effekt auf das Überleben hat als die Operation oder die Bestrahlung alleine, zeigten sich signifikante Ergebnisse mit $p < 0,001$ zugunsten der Kombination aus beidem. Die geschätzte mediane Überlebenszeit der Patientinnen, die die Kombination beider Therapien erhielten, lag mit 33 Monaten deutlich höher im Vergleich zur Überlebenszeit derer, die eine alleinige Bestrahlung erhielten, bei denen diese Zeit nur sieben Monate betrug. Von weiteren Analysen wurde hier jedoch abgesehen, da die Gruppe der Patientinnen, bei denen entgegen der Empfehlung der Leitlinie nur eine Operation ohne anschließende Bestrahlung durchgeführt wurde, aus lediglich vier Patientinnen bestand und so von keiner Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann. Auch die meisten prognostischen Tests, wie der Breast GPA von 2012 oder die RPA Klassen I-III, wurden ausschließlich an Patientinnen getestet, die im Vorfeld eine Radiotherapie erhielten, insofern sollte die Wirksamkeit der Bestrahlungsoptionen an einem anderen Kollektiv mit besserer Vergleichsgruppe und auf diese Frage ausgerichtetem Studiendesign validiert werden (Yamamoto et al. 2012).

Auch bezüglich der Frage, ob sich ein Vorteil der stereotaktischen Bestrahlung, Ganzhirnbestrahlung oder der Kombination zeigen konnte, führte zu dem Problem, dass sich aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der lokalen Therapien für die verschiedenen Subgruppen keine Anzahl an Patientinnen bildet, an der eine solche Analyse aussagekräftig wäre. Dementsprechend kam es bei der Kaplan Meier Analyse zu keinem signifikanten Ergebnis. Es zeigte sich jedoch, dass die Patientinnen, die nur eine

Ganzhirnbestrahlung erhielten, eine um 10 Monate kürzere Überlebenszeit hatten als die, die nur stereotaktisch bestrahlt wurden oder eine Kombination aus beidem erhielten. Die Literatur ist sich uneinig, ob die Ganzhirnbestrahlung in Kombination mit anderen Verfahren oder als rein palliative Maßnahme Vorteile bietet oder abgeschafft werden sollte (Perlow et al. 2020).

Bei Betrachtung der Literatur sowie der Ergebnisse der Schätzungen der Überlebenszeiten lässt sich sagen, dass die Kombination aus Operation und Bestrahlung für Patientinnen in entsprechendem Allgemeinzustand als die beste Option angenommen werden kann. In bestimmten Einzelfällen, zum Beispiel bei sehr kleinen HM, führt auch die stereotaktische Bestrahlung allein zu ähnlichen therapeutischen Ergebnissen (Kocher et al. 2011). Die stereotaktische Bestrahlung wird aufgrund der geringeren Beeinträchtigung kognitiver Funktionen der Ganzhirnbestrahlung vorgezogen. Die Kombination aus Ganzhirnbestrahlung und stereotaktischer Bestrahlung zeigte bisher keinen verlängernden Effekt auf die Überlebenszeit (Kocher et al. 2011; Brown et al. 2018). Es wird daher vorgeschlagen, die stereotaktische Bestrahlung aufgrund der besseren Verträglichkeit bei Patientinnen mit einer geringen Anzahl von unter vier HM einzusetzen und die Ganzhirnbestrahlung lediglich als Möglichkeit der Kontrolle stärker fortgeschrittener Erkrankungen als Behandlungsoption beizubehalten (Chao et al. 2018).

Eine Operation wurde bei 42,7 % der Patientinnen des hier untersuchten Kollektivs durchgeführt, was, sowohl angesichts ihres positiven Einflusses auf die Prognose als auch aufgrund ihrer palliativen Bedeutung, zunächst wenig erscheint. Ein großer Anteil von 49,6% der Patientinnen hatte jedoch bei Diagnose der HM bereits eine intrazerebrale Metastasenanzahl von vier oder mehr, was zu häufigeren Durchführungen von Ganzhirnbestrahlungen führte und gegen eine Operation spricht (Onkologie). Vergleichsweise wurden im Kollektiv von Witzel et al. nur bei 28,1% der Patientinnen die HM reseziert. Bei 64 % erfolgte die Radiotherapie ohne Operation. In dem hier untersuchten Kollektiv lag dieser Anteil bei 52%. Die Überlegungen der neueren Literatur, auf die Ganzhirnbestrahlung als Behandlungsoption zu verzichten, da mittlerweile auch multiple HM stereotaktisch bestrahlt und damit das Gehirn schonender behandelt werden kann, wie Yamamoto et al. zeigten, hat sich in den Behandlungsstrategien und Empfehlungen aktuell noch nicht etabliert. In dem hier untersuchten Kollektiv erhielt dementsprechend die überwiegende Mehrheit von 70 % der Patientinnen eine Ganzhirnbestrahlung. Die Ganzhirnbestrahlung bleibt die Option der Wahl bei Patientinnen einer schlechten Prognosegruppe mit multiplen Metastasen in schlechtem Allgemeinzustand (Yamamoto et al. 2014; *DGN One | Leitlinie Details 2022*; Onkologie).

Systemtherapie

Durchschnittlich erhielten die 117 Patientinnen im Lauf ihrer Krebserkrankung 4,75 Therapielinien, wobei das Maximum bei 19 Linien lag (siehe Abb.4.3). Es wurden über 30 verschiedene Wirkstoffe in der Dokumentation der systemischen Therapien dieser Stichprobe erfasst (siehe Tabelle 4.5). Dies verdeutlicht die große Anzahl an therapeutischen Optionen, die sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte etabliert haben. Diese Vielzahl steht in starkem Kontrast zu den Möglichkeiten, die den Patientinnen sowie ihren Ärzten bei der Diagnose zerebraler Metastasierung zur Verfügung stehen. Die Fortführung beziehungsweise der Einsatz medikamentöser Therapien neben den aufgeführten lokalen therapeutischen Verfahren bei der Diagnose von Hirnmetastasen wird konsensbasiert empfohlen. Die eingesetzten Wirkstoffe richten sich dabei nach der Biologie des Primärtumors. Hier wird über allen Wirkstoffklassen von einer Wirksamkeit bei der Hälfte aller Patientinnen ausgegangen, was die genauere Untersuchung der einzelnen Wirkstoffe bezüglich ihres Effektes auf zerebrale Metastasen notwendig macht (Onkologie). In Zukunft sollen die Therapieoptionen mehr auf molekularen Veränderungen der Zellen basieren, die in das Gehirn metastasieren können und nicht mehr nur an die des Primarius angepasst sein (Bailleux et al. 2021).

Bezüglich zielgerichteter Therapien gibt es erste Ansätze dafür, auch endokrine Wirkstoffe bei Nachweis von HM einzusetzen, was sich in der klinischen Praxis jedoch noch etablieren muss. Besser untersucht wurde in den letzten Jahren die Systemtherapie HER2-positiver HM Patientinnen: Als unumstritten gilt seit der Studie von Dawood et al. an HER2-positiven Patientinnen die Wirkung des Antikörpers Trastuzumab (Dawood et al. 2008). Dessen positive Wirkung sowie die Wirkung weiterer HER2-gerichteter Therapien wie Lapatinib, Pertuzumab und T-DM1 konnten auch für zerebrale Metastasen gezeigt werden (Bachelot et al. 2013; Mounsey et al. 2018).

Das Vorliegen eines HER2-positiven Rezeptorstatus konnte an dem hier untersuchten Kollektiv als unabhängiger prognostischer Faktor in der multivariablen Analyse verifiziert werden, während sich für die Trastuzumabtherapie kein relevantes Ergebnis zeigte. Dies lag an der zu geringen Vergleichsgruppe der Patientinnen ohne Trastuzumabtherapie, die hier nur aus sechs Patientinnen bestand. Im hier untersuchten Kollektiv erhielten bis auf die wenigen Ausnahmen alle, die einen HER2-positiven Rezeptorstatus aufwiesen, die zielgerichtete Therapie mit Trastuzumab. Auch die anderen von Mounsey et al. untersuchten Wirkstoffe waren in diesem Kollektiv vertreten: So erhielten 23 Patientinnen eine Kombinationstherapie aus Trastuzumab und Pertuzumab. Lapatinib und T-DM 1, deren Kombination sich in der EMILIA Studie der aus Capecitabine und Lapatinib überlegen zeigte, waren bei 11 % (Lapatinib) und 22 % (T-DM1) des gesamten Kollektivs zur Systemtherapie eingesetzt worden.

Der Einsatz der aufgezählten zielgerichteten Wirkstoffe spiegelt sich in der signifikant besseren Überlebenszeit der insgesamt 40 Patientinnen mit HER2-positivem Rezeptorstatus wider, die mit 50 Monaten im Gegensatz zu vier Monaten für die Gruppe der HER2-negativen angegeben werden kann (Mounsey et al. 2018; Murthy et al. 2020).

5.8 Meningeosis carcinomatosa

Eine zytologisch gesicherte Meningeosis lag bei 20 Patientinnen des untersuchten Kollektivs (17,1%) vor. Bei Riecke et al. lag deren Anteil mit 7,3 % niedriger, bei Laakmann et al. bei 11,4 % und bei Witzel et al. bei 8,6% (Laakmann et al. 2016b; Witzel et al. 2018; Riecke et al. 2021). Für Patientinnen mit Meningeosis carcinomatosa haben sich aufgrund zu geringer Daten- und Studienmengen in den letzten Jahren die Erkenntnisse hinsichtlich therapeutischer Optionen und Prognosefaktoren nicht deutlich verbessert. In der Studie zur Validierung des GPA war die Meningeosis sogar ein Ausschlusskriterium. Autorinnen schlagen daher für die Zukunft mehr Bestrebungen für die Durchführung randomisierter klinischer Studien vor, um auch für diese Patientinnen die Prognose zu verbessern (Ahluwalia et al. 2014; Morikawa et al. 2017). Auch in der vorliegenden Arbeit ließen sich in den Überlebensanalysen und bei Korrelationsanalysen aufgrund einer zu geringen Datenmenge keine Signifikanzen finden. Auffällig ist jedoch, dass die mediane Überlebenszeit der Patientinnen mit gesicherter Meningeosis in dem Kollektiv der UM Mainz bei 7 Monaten, also 28 Wochen, und somit etwas über der in der Literatur berichteten Zeit von 7-21 Wochen lag (Waki et al. 2009; Laakmann et al. 2016b). Da in den Analysen keine signifikanten Ergebnisse gefunden wurden, kann für diese Beobachtung kein Grund angegeben werden.

Bei Witzel et al. und auch in dieser Untersuchung wurde beobachtet, dass leptomeningealer Metastasierung am seltensten ein HER2-positiver Tumor zugrunde liegt. Die Beobachtung der Autoren, die auch in anderen Studien wie der von Le Rhun et al. beobachtet wurde, dass „luminal like“ Tumoren häufiger als die anderen Subtypen zu einer Meningeosis carcinomatosa führen, konnte in diesem Kollektiv nicht bestätigt werden (Le Rhun et al. 2011). Hier lagen in 33,3 % der Fälle luminale Tumoren der leptomeningealen Erkrankung zugrunde. Als problematisch kann man hier erneut die Zusammenfassung der luminalen Subtypen zu einer Kategorie sehen. Wenn man zur Kategorie „luminal like“ auch die HER2-positiven luminalen Subtypen hinzuzählt, wird tatsächlich auch in diesem Kollektiv in der Zusammenhangsanalyse beobachtet, dass eine leptomeningeale Metastasierung mit einer Häufigkeit von 55 % in dieser Subgruppe überwiegt. Führt man die Analyse jedoch durch, wie es die Einteilung der Kategorien nach Witzel et al. vorsieht und wie sie im Ergebnisteil dieser Arbeit berichtet ist,

waren nach der Auswertung der Kreuztabelle am häufigsten (38,9%) triple-negative Tumore mit Meningeosis carcinomatosa assoziiert. Laakmann et al. beobachteten ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von Meningeosis bei triple-negativen Tumoren im Vergleich zu nicht triple-negativen Tumoren.

Es sind demzufolge nähere Analysen und Studien zum Zusammenhang der Meningeosis carcinomatosa und des Subtyps an einer größeren Anzahl an Patientinnen notwendig, da sich hier zwar Tendenzen, aber noch keine eindeutigen Ergebnisse zeigen, die zur Festlegung von Therapiestrategien führen können. Ahluwalia et al. schlugen die leptomeningeale Beteiligung sogar als prognostischen Faktor vor, was anhand der hier durchgeführten Analysen und der bisherigen Unklarheit bezüglich dieser Patientinnengruppe bekräftigt werden kann (Ahluwalia et al. 2014).

5.9 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Arbeit stellt der retrospektive Charakter der Analyse dar. So war es aufgrund fehlender Informationen oder auch ungewollter Fehler im Prozess der Datenerfassung nicht immer möglich, alle Daten in ihrer Vollständigkeit zu erfassen und dementsprechend zu analysieren.

Das kleine Kollektiv von 117 Patientinnen, von denen 102 in die GPA Analyse mit eingehen konnten, hatte folglich auch kleine Subgruppen, deren Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit nicht hinreichend möglich ist.

Um neben der Deskription der Therapien auch direkte Rückschlüsse auf die Über- oder Unterlegenheit bestimmter Wirkstoffe bei Patientinnen mit zerebraler Metastasierung zu ziehen, ist der retrospektive Charakter dieser Arbeit nicht geeignet.

Ein Zusammenhang von Störvariablen mit den hier untersuchten Faktoren sowie ihr Einfluss auf die Überlebensanalysen lässt sich auch aufgrund des retrospektiven Charakters der Analysen nicht ausschließen. Demzufolge sind alle Schlussfolgerungen als hypothesenunterstützend und nicht beweisend anzusehen.

6 Zusammenfassung

Das Auftreten von Hirnmetastasen, das meist Ausdruck der späten metastasierten Brustkrebserkrankung ist, bleibt eine therapeutische Herausforderung. Die Optionen zur Systemtherapie sind trotz neuer Entwicklungen und aktuellen Untersuchungen von Wirkstoffen weiterhin ungenügend. Dies ist vor allem der Tatsache geschuldet, dass für viele der zielgerichteten Medikamente eine Wirkung im Gehirn und ein die Lebenszeit verlängernder Effekt noch nicht nachgewiesen werden konnte. Bislang wurde besonders die Gruppe der Patientinnen mit leptomeningealer Metastasierung, auch in klinischen Studien zu Hirnmetastasen, vernachlässigt (Morikawa et al. 2017).

Das Zusammenspiel der metastatischen Zellen mit der Mikroumgebung des Gehirnparenchyms ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Auch die veränderte Verteilung der intrinsischen Subtypen, die über die letzten Jahre hinweg im Zusammenhang mit neuen Therapiemöglichkeiten beobachtet werden konnte, verdeutlicht die Wichtigkeit, molekularer Prozesse hinsichtlich zerebraler Metastasierung (Fidler 2015; Mounsey et al. 2018; Bailleux et al. 2021).

Trotz insgesamt schlechter Prognose aufgrund der aufgeführten Probleme, überleben mittlerweile ein Viertel der Betroffenen die Diagnose um mehr als zwei Jahre (Witzel et al. 2018).

Um solche Patientinnen, bei denen eine intensiviertere Therapie deutliche Vorteile in Form der Lebensverlängerung bringen kann, von denen zu unterscheiden, bei denen die Risiken und Nebenwirkungen den Therapieeffekt überwiegen, wurden verschiedene prognostische Scores etabliert. Der zuletzt in 2020 aktualisierte GPA Score, der spezifisch für Brustkrebspatientinnen entwickelt wurde, ist unter anderem in dieser Arbeit am Kollektiv von 117 Patientinnen untersucht worden, wobei sich zusammenfassend folgende Ergebnisse zeigten:

Bei 102 Patientinnen ließ sich der GPA anwenden, von denen 22 (32,4%) in die Gruppe 1, 35 (34,3%) der Gruppe 2, 28 (27,5%) der Gruppe 3 und 6 (5,9%) der Gruppe 4 zugeordnet werden konnten. Als mediane Überlebenszeiten wurden für die vier Gruppen 6 Monate, 12,9 Monate, 58 Monate und 85 Monate ermittelt und somit bestätigt, dass mit steigender GPA Gruppe die Prognose der Patientinnen besser wird. Bei Betrachtung der nach dem GPA angegebenen Überlebenszeiten von 6, 9, 23,5 und 36,3 Monaten fallen vor allem in den beiden besseren prognostischen Gruppen Diskrepanzen auf. Diese konnten damit erklärt werden, dass unter den Patientinnen dieser beider anzahlmäßig kleinen Subgruppen Patientinnen sind, die die Diagnose um viele Jahre überlebten und somit in den statistischen Analysen stärker ins Gewicht fallen. Übereinstimmend mit der Literatur fällt hier jedoch auf, dass für die Langzeitüberlebenden die Prognose auch mit den etablierten prognostischen Scores nicht hinlänglich eingeschätzt werden kann (Riecke et al. 2021). Daher kann dem Vorschlag, noch

einmal eine eigene Einteilung dieser Patientinnen anhand der zuvor untersuchten Faktoren vorzunehmen, zugestimmt werden.

Bei der Untersuchung, wie viele der tatsächlichen Überlebenszeiten in das für den GPA angegebene Konfidenzintervall fallen, zeigte sich bei mehr als der Hälfte (58,8%) der verstorbenen Patientinnen eine Übereinstimmung.

Auch in weiteren multivariablen Analysen erwies sich der GPA als unabhängig von weiteren Faktoren. Der größte Effekt ergab sich hier erneut für die Zuordnung zu den Prognoseklassen 1 und 2 des Breast GPA.

Folgende Faktoren zeigten in den univariaten Analysen mittels Kaplan-Meier-Schätzung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben: Der Performance Status, angegeben mit dem Karnofsky Index ($p=0,009$) oder dem ECOG ($p=0,004$), der intrinsische Subtyp des Mammakarzinoms ($p=0,002$), der HER2-Rezeptorstatus ($p<0,001$), das Vorhandensein extrakranieller Fernmetastasen ($p=0,007$) sowie die Anzahl der Lokalisationen der extrakraniellen Metastasen ($p=0,003$). Letzterer Faktor ist nicht Teil des Breast GPA, sondern ist speziell im Kollektiv der UM Mainz als signifikant aufgefallen. Bei Betrachtung der Therapieoptionen zeigten einen signifikanten einflussnehmenden Effekt: die Operation ($p=0,007$), die Bestrahlung ($p=0,002$) sowie auch der Vergleich der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten dieser lokalen Therapien ($p<0,001$) mit der längsten Überlebenszeit (33 Monate) für die Gruppe derer, die eine Kombination aus Operation und Bestrahlung erhielten.

Als unabhängige prognostische Faktoren zeigten sich weiterhin der Karnofsky Index in zwei verschiedenen Analysen ($p=0,032$ und $p=0,045$), die Operation (0,026), die Bestrahlung (0,017) der intrinsische Subtyp ($p=0,037$) sowie der HER2-Rezeptorstatus ($p=0,004$).

Die stärksten Effekte insgesamt haben somit die Maßnahmen der Lokalthherapie, die Rezeptorpositivität für HER2, die GPA Gruppe 1 und der Allgemeinzustand der Patientin - auch unabhängig vom GPA.

Auch die Bedeutung des intrinsischen Subtyps, die erst in der letzten Neuerung des Prognoseindex miterfasst wurde, konnte hier bestätigt werden.

Der HER2-positive Rezeptorstatus ist aufgrund der zielgerichteten Therapiemöglichkeiten mit einer besseren Prognose assoziiert, aber auch mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von HM verbunden (Lim et al. 2017). Ein erhöhtes Risiko ist auch für triple-negative Tumore sowie für Patientinnen in sehr jungem Alter bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms bekannt. Beide Risikogruppen machten auch in dem Kollektiv der UM einen erhöhten Anteil aus: 49,6 % der 117 Patientinnen waren jünger als 50 Jahre und bei 28,2 % wurde ein triple-negativer Subtyp diagnostiziert.

Auch wenn sich bisher keine Evidenz für die Durchführung eines Screenings auf HM zeigte, haben sich die Therapieoptionen im Speziellen für die, deren Diagnose bei einer geringen Anzahl an HM gestellt wird, verbessert (Cardoso et al. 2017; Cardoso et al. 2018). Diese Patientinnen zeigten auch in diesem Kollektiv ein längeres Gesamtüberleben als die mit multiplen zerebralen Metastasen. Auch im GPA ist die Anzahl der HM als prognostischer Faktor miterfasst (*GPA Index 2022*).

Im direkten Vergleich der Überlebenszeiten konnte der GPA in der vorliegenden Untersuchung nicht einwandfrei validiert werden, überwiegend zeigten sich jedoch sehr gute Annäherungen, die eine Anwendung des GPA im klinischen Alltag als Ausgangspunkt und zur Orientierung durchaus bekräftigen können.

In Zukunft wird die Bedeutung molekularer Faktoren und genomischer Veränderungen der Brustkrebszellen, die ins Hirn metastasieren können, sowohl was die Therapie als auch die Prognose betrifft, zunehmen. Auch die Integration molekularer Marker in die etablierten Prognosescores ist denkbar.

Somit bleibt die stetige Weiterentwicklung und Anpassung der prognostischen Tests sowie die wiederholte Prüfung ihrer klinischen Anwendbarkeit auf die Patientinnen mit zerebraler Metastasierung unbedingt notwendig.

7 Literaturverzeichnis

- (2022). BMBC (GBG 79). Available online at <https://www.gbg.de/de/studien/brainmet.php> (accessed 11/25/2022).
- (2022). Brustkrebs, Mammakarzinom | DKG. Available online at <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs.html> (accessed 9/8/2022).
- (2022). DGN One | Leitlinie Details. Available online at <https://dgn.org/leitlinie/198> (accessed 12/13/2022).
- (2022). GPA Index. Available online at <https://brainmetgpa.com/> (accessed 9/11/2022).
- (2022). Hirnmetastasen | DKG. Available online at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hirntumor/hirnmetastasen.html> (accessed 9/8/2022).
- (2022). Krebs - Krebsarten. Available online at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/krebsarten_node.html (accessed 11/25/2022).
- (2022). Mammakarzinom - AMBOSS. Available online at https://next.amboss.com/de/article/_k05qT?q=mammakarzinom#Zd6f1c1662017c7aba756050900de29a5 (accessed 9/11/2022).
- (2022). Mammakarzinom - AMBOSS. Available online at https://next.amboss.com/de/article/_k05qT?q=mammakarzinom#Zd6f1c1662017c7aba756050900de29a5 (accessed 9/8/2022).
- (2022). Medistat: Karnofsky-Index. Available online at <https://www.medistat.de/glossar/lebensqualitaet/karnofsky-index> (accessed 9/11/2022).
- (2022). Tucatinib beim metastasierten, HER2 positiven Mammakarzinom — Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V. Available online at <https://www.dgho.de/aktuelles/news/newsarchiv/2021/tucatinib-beim-metastasierten-her2-positiven-mammakarzinom> (accessed 11/18/2022).
- Adams, S./Diéras, V./Barrios, C. H./Winer, E. P./Schneeweiss, A./Iwata, H./Loi, S./Patel, S./Henschel, V./Chui, S. Y./Rugo, H. S./Emens, L. A./Schmid, P. (2020). Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 31 (5), 582–589. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.003>.
- Ahluwalia, Manmeet Singh/Du, Lingling/Alva Venur, Vyshak/Angelov, Lilyana/Chao, Samuel T./Elson, Paul/Mohammadi, Alireza Mohammad/Peereboom, David M./Budd, G. Thomas/Barnett, Gene H./Suh, John H./Abraham, Jame (2014). New graded prognostic index for breast cancer patients (pts) with brain metastases (BCBM). *Journal of Clinical Oncology* 32 (15_suppl), 637. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.32.15_SUPPL.637.
- Allard, W. Jeffrey/Matera, Jeri/Miller, M. Craig/Repollet, Madeline/Connelly, Mark C./Rao, Chandra/Tibbe, Arjan G. J./Uhr, Jonathan W./Terstappen, Leon W. M. M. (2004). Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10 (20), 6897–6904. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0378>.
- Allen, Joshua E./Patel, Akshal S./Prabhu, Varun V./Dicker, David T./Sheehan, Jonas M./Glantz, Michael J./El-Deiry, Wafik S. (2014). COX-2 drives metastatic breast cells

- from brain lesions into the cerebrospinal fluid and systemic circulation. *Cancer research* 74 (9), 2385–2390. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2660>.
- AlSendi, Maha/O'Reilly, David/Zeidan, Youssef H./Kelly, Catherine M. (2021). Oligometastatic breast cancer: Are we there yet? *International journal of cancer* 149 (8), 1520–1528. <https://doi.org/10.1002/ijc.33693>.
- Aoyama, Hidefumi/Shirato, Hiroki/Tago, Masao/Nakagawa, Keiichi/Toyoda, Tatsuya/Hatano, Kazuo/Kenjyo, Masahiro/Oya, Natsuo/Hirota, Saeko/Shioura, Hiroki/Kunieda, Etsuo/Inomata, Taisuke/Hayakawa, Kazushige/Katoh, Norio/Kobashi, Gen (2006). Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295 (21), 2483–2491. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.
- Arvold, Nils D./Oh, Kevin S./Niemierko, Andrzej/Taghian, Alphonse G./Lin, Nancy U./Abi-Raad, Rita F./Sreedhara, Meera/Harris, Jay R./Alexander, Brian M. (2012). Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast cancer research and treatment* 136 (1), 153–160. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2243-x>.
- Bachelot, Thomas/Romieu, Gilles/Campone, Mario/Diéras, Véronique/Cropet, Claire/Dalenc, Florence/Jimenez, Marta/Le Rhun, Emilie/Pierga, Jean-Yves/Gonçalves, Anthony/Leheurteur, Marianne/Domont, Julien/Gutierrez, Maya/Curé, Hervé/Ferrero, Jean-Marc/Labbe-Devilliers, Catherine (2013). Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *The Lancet. Oncology* 14 (1), 64–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70432-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70432-1).
- Bailleux, Caroline/Eberst, Lauriane/Bachelot, Thomas (2021). Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *British journal of cancer* 124 (1), 142–155. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01175-y>.
- Barok, Mark/Joensuu, Heikki/Isola, Jorma (2014). Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast cancer research : BCR* 16 (2), 209. <https://doi.org/10.1186/bcr3621>.
- Begnami, Maria D./Fukuda, Emy/Fregnani, José H. T. G./Nonogaki, Suely/Montagnini, André L./Da Costa, Wilson L./Soares, Fernando A. (2011). Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (22), 3030–3036. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6313>.
- Bergen, Elisabeth S./Berghoff, Anna S./Medjedovic, Mela/Rudas, Margaretha/Fitzal, Florian/Bago-Horvath, Zsuzsanna/Dieckmann, Karin/Mader, Robert M./Exner, Ruth/Gnant, Michael/Zielinski, Christoph C./Steger, Guenther G./Preusser, Matthias/Bartsch, Rupert (2019). Continued Endocrine Therapy Is Associated with Improved Survival in Patients with Breast Cancer Brain Metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 25 (9), 2737–2744. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1968>.
- Berghoff, Anna S./Fuchs, Elisabeth/Ricken, Gerda/Mlecnik, Bernhard/Bindea, Gabriela/Spanberger, Thomas/Hackl, Monika/Widhalm, Georg/Dieckmann, Karin/Prayer, Daniela/Bilocq, Amelie/Heinzl, Harald/Zielinski, Christoph/Bartsch, Rupert/Birner, Peter/Galon, Jerome/Preusser, Matthias (2016). Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *Oncoimmunology* 5 (1), e1057388. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1057388>.

- Bidard, Francois-Clement/Proudhon, Charlotte/Pierga, Jean-Yves (2016). Circulating tumor cells in breast cancer. *Molecular Oncology* 10 (3), 418–430. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2016.01.001>.
- Bommer, Martin/Bullinger, Lars (2016). Meningeosis carcinomatosa. *Der Onkologe* 22 (5), 321–328. <https://doi.org/10.1007/s00761-016-0011-y>.
- Boogerd, W./van den Bent, M. J./Koehler, P. J./Heimans, J. J./van der Sande, J. J./Aaronson, N. K./Hart, A. A. M./Benraad, J./Vecht, Ch J. (2004). The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 40 (18), 2726–2733. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.08.012>.
- Bos, Paula D./Zhang, Xiang H-F/Nadal, Cristina/Shu, Weiping/Gomis, Roger R./Nguyen, Don X./Minn, Andy J./van de Vijver, Marc J./Gerald, William L./Foekens, John A./Massagué, Joan (2009). Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature* 459 (7249), 1005–1009. <https://doi.org/10.1038/nature08021>.
- Bray, Freddie/Ferlay, Jacques/Soerjomataram, Isabelle/Siegel, Rebecca L./Torre, Lindsey A./Jemal, Ahmedin (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68 (6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Brewer, Hannah R./Jones, Michael E./Schoemaker, Minouk J./Ashworth, Alan/Swerdlow, Anthony J. (2017). Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast cancer research and treatment* 165 (1), 193–200. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4325-2>.
- Brierley, James D. (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Chicester, John Wiley & Sons Incorporated.
- Brown, Paul D./Ahluwalia, Manmeet S./Khan, Osaama H./Asher, Anthony L./Wefel, Jeffrey S./Gondi, Vinai (2018). Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (5), 483–491. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9589>.
- Brown, Paul D./Ballman, Karla V./Cerhan, Jane H./Anderson, S. Keith/Carrero, Xiomara W./Whitton, Anthony C./Greenspoon, Jeffrey/Parney, Ian F./Laack, Nadia N. I./Ashman, Jonathan B./Bahary, Jean-Paul/Hadjipanayis, Costas G./Urbanic, James J./Barker, Fred G./Farace, Elana/Khuntia, Deepak/Giannini, Caterina/Buckner, Jan C./Galanis, Evanthia/Roberge, David (2017). Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 18 (8), 1049–1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30441-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30441-2).
- Brown, Paul D./Jaeckle, Kurt/Ballman, Karla V./Farace, Elana/Cerhan, Jane H./Anderson, S. Keith/Carrero, Xiomara W./Barker, Fred G./Deming, Richard/Burri, Stuart H./Ménard, Cynthia/Chung, Caroline/Stieber, Volker W./Pollock, Bruce E./Galanis, Evanthia/Buckner, Jan C./Asher, Anthony L. (2016). Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316 (4), 401–409. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9839>.
- Brufsky, Adam M./Mayer, Musa/Rugo, Hope S./Kaufman, Peter A./Tan-Chiu, Elizabeth/Tripathy, Debu/Tudor, Iulia Cristina/Wang, Lisa I./Brammer, Melissa G./Shing, Mona/Yood, Marianne Ulcickas/Yardley, Denise A. (2011). Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 17 (14), 4834–4843. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2962>.

- Cacho-Díaz, Bernardo/Salmerón-Moreno, Karen/Alvarez-Alvarez, Alejandra/Mendoza-Olivas, Laura Georgina/Alvarado-Miranda, Alberto/Villarreal-Garza, Cynthia/Reynoso-Noverón, Nancy/Chávez-MacGregor, Mariana/Meneses-García, Antelmo Abelardo (2020). Identification of risk factors for central nervous system metastasis in patients with breast cancer with neurologic symptoms. *Cancer* 126 (15), 3456–3463. <https://doi.org/10.1002/cncr.32928>.
- Cacho-Díaz, Bernardo/Spínola-Maróño, Héctor/Arrieta, Victor A./Granados-García, Martín/Wegman-Ostrosky, Talia/Mendoza-Olivas, Laura G./Chávez-MacGregor, Mariana (2018). Diagnosis of brain metastases in breast cancer patients resulting from neurological symptoms. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 173, 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.08.002>.
- Cardoso, F./Costa, A./Senkus, E./Aapro, M./André, F./Barrios, C. H./Bergh, J./Bhattacharyya, G./Biganzoli, L./Cardoso, M. J./Carey, L./Corneliussen-James, D./Curigliano, G./Dieras, V./El Saghir, N./Eniu, A./Fallowfield, L./Fenech, D./Francis, P./Gelmon, K./Gennari, A./Harbeck, N./Hudis, C./Kaufman, B./Krop, I./Mayer, M./Meijer, H./Mertz, S./Ohno, S./Pagani, O./Papadopoulos, E./Peccatori, F./Penault-Llorca, F./Piccart, M. J./Pierga, J. Y./Rugo, H./Shockney, L./Sledge, G./Swain, S./Thomssen, C./Tutt, A./Vorobiof, D./Xu, B./Norton, L./Winer, E. (2017). 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (1), 16–33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw544>.
- Cardoso, Fatima/Spence, Danielle/Mertz, Shirley/Corneliussen-James, Dian/Sabelko, Kimberly/Gralow, Julie/Cardoso, Maria-João/Peccatori, Fedro/Paonessa, Diego/Benares, Ann/Sakurai, Naomi/Beishon, Marc/Barker, Sarah-Jane/Mayer, Musa (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast (Edinburgh, Scotland)* 39, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.03.002>.
- Chang, Guoqiang/Shi, Lei/Ye, Youqiong/Shi, Hailing/Zeng, Lixian/Tiwarly, Shweta/Huse, Jason T./Huo, Lei/Ma, Li/Ma, Yongjie/Zhang, Sicong/Zhu, Jianwei/Xie, Victoria/Li, Peng/Han, Leng/He, Chuan/Huang, Suyun (2020). YTHDF3 Induces the Translation of m6A-Enriched Gene Transcripts to Promote Breast Cancer Brain Metastasis. *Cancer cell* 38 (6), 857-871.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.004>.
- Chao, Samuel T./Salles, Antonio de/Hayashi, Motohiro/Levivier, Marc/Ma, Lijun/Martinez, Roberto/Paddick, Ian/Régis, Jean/Ryu, Samuel/Slotman, Ben J./Sahgal, Arjun (2018). Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery* 83 (3), 345–353. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx522>.
- Chen, Qing/Boire, Adrienne/Jin, Xin/Valiente, Manuel/Er, Ekrem Emrah/Lopez-Soto, Alejandro/Jacob, Leni/Patwa, Ruzeen/Shah, Hardik/Xu, Ke/Cross, Justin R./Massagué, Joan (2016). Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature* 533 (7604), 493–498. <https://doi.org/10.1038/nature18268>.
- Cortés, Javier/Rugo, Hope S./Awada, Ahmad/Twelves, Chris/Perez, Edith A./Im, Seock-Ah/Gómez-Pardo, Patricia/Schwartzberg, Lee S./Diéras, Veronique/Yardley, Denise A./Potter, David A./Mailliez, Audrey/Moreno-Aspitia, Alvaro/Ahn, Jin-Seok/Zhao, Carol/Hoch, Ute/Tagliaferri, Mary/Hannah, Alison L./O'Shaughnessy, Joyce (2017). Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain metastases: results of a preplanned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial. *Breast cancer research and treatment* 165 (2), 329–341. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4304-7>.

- Cserni, Gábor/Chmielik, Ewa/Cserni, Bálint/Tot, Tibor (2018). The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 472 (5), 697–703. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>.
- Curigliano, G./Mueller, V./Borges, V./Hamilton, E./Hurvitz, S./Loi, S./Murthy, R./Okines, A./Paplomata, E./Cameron, D./Carey, L. A./Gelmon, K./Hortobagyi, G. N./Krop, I./Loibl, S./Pegram, M./Slamon, D./Ramos, J./Feng, W./Winer, E. (2022). Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 33 (3), 321–329. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005>.
- Darlix, Amélie/Louvel, Guillaume/Fraisse, Julien/Jacot, William/Brain, Etienne/Debled, Marc/Mouret-Reynier, Marie Ange/Goncalves, Anthony/Dalenc, Florence/Delaloge, Suzette/Campone, Mario/Augereau, Paule/Ferrero, Jean Marc/Levy, Christelle/Fumet, Jean-David/Lecouillard, Isabelle/Cottu, Paul/Petit, Thierry/Uwer, Lionel/Jouannaud, Christelle/Leheurteur, Marianne/Dieras, Véronique/Robain, Mathieu/Chevrot, Michaël/Pasquier, David/Bachelot, Thomas (2019). Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *British journal of cancer* 121 (12), 991–1000. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y>.
- Dawood, S./Broglia, K./Esteva, F. J./Ibrahim, N. K./Kau, S-W/Islam, R./Aldape, K. D./Yu, T-K/Hortobagyi, G. N./Gonzalez-Angulo, A. M. (2008). Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 19 (7), 1242–1248. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn036>.
- Dear, Rachel F./McGeechan, Kevin/Jenkins, Marisa C./Barratt, Alexandra/Tattersall, Martin H. N./Wilcken, Nicholas (2013). Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* (12), CD008792. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008792.pub2>.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie & e. V. (2022). LL 77 Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica - Deutsche Gesellschaft für Neurologie & e. V. Available online at <https://dgn.org/leitlinien/ll-77-hirnmetastasen-und-meningeos-neoplastica/> (accessed 9/11/2022).
- Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt (2017). Auch aktuelle hormonelle Kontrazeption erhöht das Brustkrebsrisiko. Available online at <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/86909/Auch-aktuelle-hormonelle-Kontrazeption-erhoeht-das-Brustkrebsrisiko> (accessed 11/25/2022).
- Disibio, Guy/French, Samuel W. (2008). Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Archives of pathology & laboratory medicine* 132 (6), 931–939. <https://doi.org/10.5858/2008-132-931-MPOCRF>.
- Donofrio, Carmine Antonio/Cavalli, Andrea/Gemma, Marco/Riccio, Lucia/Donofrio, Alessandra/Panni, Pietro/Da Ferrari Passano, Camillo/Del Vecchio, Antonella/Bolognesi, Angelo/Soffiatti, Riccardo/Mortini, Pietro (2020). Cumulative intracranial tumour volume prognostic assessment: a new predicting score index for patients with brain metastases treated by stereotactic radiosurgery. *Clinical & experimental metastasis* 37 (4), 499–508. <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10037-z>.
- Elston, C. W./Ellis, I. O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19 (5), 403–410. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>.

- Eng, Lee Guek/Dawood, Shaheenah/Sopik, Victoria/Haaland, Benjamin/Tan, Pui San/Bhoo-Pathy, Nirmala/Warner, Ellen/Iqbal, Javaid/Narod, Steven A./Dent, Rebecca (2016). Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 160 (1), 145–152. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3974-x>.
- Fan, Jie/Cai, Bin/Zeng, Min/Hao, Yanyan/Giancotti, Filippo G./Fu, Bingmei M. (2011). Integrin β 4 Signaling Promotes Mammary Tumor Cell Adhesion to Brain Microvascular Endothelium by Inducing ErbB2-mediated Secretion of VEGF. *Annals of biomedical engineering* 39 (8), 2223–2241. <https://doi.org/10.1007/s10439-011-0321-6>.
- Fares, Jawad/Kanojia, Deepak/Rashidi, Aida/Ahmed, Atique U./Balyasnikova, Irina V./Lesniak, Maciej S. (2019). Diagnostic Clinical Trials in Breast Cancer Brain Metastases: Barriers and Innovations. *Clinical breast cancer* 19 (6), 383–391. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.05.018>.
- Fidler, Isaiah J. (2015). The Biology of Brain Metastasis: Challenges for Therapy. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 21 (4), 284–293. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000126>.
- Fischer, Uwe (Ed.) (2014). *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. Stuttgart, Thieme.
- Fong, Clifford W. (2015). Permeability of the Blood-Brain Barrier: Molecular Mechanism of Transport of Drugs and Physiologically Important Compounds. *The Journal of membrane biology* 248 (4), 651–669. <https://doi.org/10.1007/s00232-015-9778-9>.
- Frappaz, D./Bonneville-Levard, A./Ricard, D./Carrie, S./Schiffler, C./Xuan, K. Hoang/Weller, M. (2021). Assessment of Karnofsky (KPS) and WHO (WHO-PS) performance scores in brain tumour patients: the role of clinician bias. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 29 (4), 1883–1891. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05663-y>.
- Freeman, Mark/Ennis, Marguerite/Jerzak, Katarzyna J. (2022). Karnofsky Performance Status (KPS) \leq 60 Is Strongly Associated With Shorter Brain-Specific Progression-Free Survival Among Patients With Metastatic Breast Cancer With Brain Metastases. *Frontiers in oncology* 12, 867462. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.867462>.
- Gaspar, Laurie/Scott, Charles/Rotman, Marvin/Asbell, Sucha/Phillips, Theodore/Wasserman, Todd/McKenna, W.Gillies/Byhardt, Roger (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 37 (4), 745–751. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(96\)00619-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(96)00619-0).
- Gerdan, Lavinia/Segedin, Barbara/Nagy, Viorica/Khoa, Mai T./Trang, Ngo T./Schild, Steven E./Rades, Dirk (2013). The number of involved extracranial organs: a new predictor of survival in breast cancer patients with brain metastasis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 115 (10), 2108–2110. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.07.030>.
- Gianni, Luca/Pienkowski, Tadeusz/Im, Young-Hyuck/Roman, Laslo/Tseng, Ling-Ming/Liu, Mei-Ching/Lluch, Ana/Staroslawska, Elżbieta/La Haba-Rodriguez, Juan de/Im, Seock-Ah/Pedrini, Jose Luiz/Poirier, Brigitte/Morandi, Paolo/Semiglazov, Vladimir/Srimuninnimit, Vichien/Bianchi, Giulia/Szado, Tania/Ratnayake, Jayantha/Ross, Graham/Valagussa, Pinuccia (2012). Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* 13 (1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
- Giordano, Sharon H./Temin, Sarah/Kirshner, Jeffrey J./Chandarlapaty, Sarat/Crews, Jennie R./Davidson, Nancy E./Esteva, Francisco J./Gonzalez-Angulo, Ana M./Krop, Ian/Levinson, Jennifer/Lin, Nancy U./Modi, Shanu/Patt, Debra A./Perez, Edith

- A./Perlmutter, Jane/Ramakrishna, Naren/Winer, Eric P. (2014). Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology* 32 (19), 2078–2099. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0948>.
- Goldhirsch, A./Winer, E. P./Coates, A. S./Gelber, R. D./Piccart-Gebhart, M./Thürlimann, B./Senn, H-J (2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 24 (9), 2206–2223. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>.
- Gondi, Vinai/Pugh, Stephanie L./Tome, Wolfgang A./Caine, Chip/Corn, Ben/Kanner, Andrew/Rowley, Howard/Kundapur, Vijayananda/DeNittis, Albert/Greenspoon, Jeffrey N./Konski, Andre A./Bauman, Glenn S./Shah, Sunjay/Shi, Wenyin/Wendland, Merideth/Kachnic, Lisa/Mehta, Minesh P. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology* 32 (34), 3810–3816. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909>.
- Griguolo, Gaia/Jacot, William/Kantelhardt, Eva/Dieci, Maria Vittoria/Bourgier, Céline/Thomssen, Christoph/Bailleux, Caroline/Miglietta, Federica/Braccini, Antoine-Laurent/Conte, PierFranco/Ferrero, Jean Marc/Guarneri, Valentina/Darlix, Amélie (2018). External validation of Modified Breast Graded Prognostic Assessment for breast cancer patients with brain metastases: A multicentric European experience. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 37, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.006>.
- Güth, Uwe/Elfgén, Constanze/Montagna, Giacomo/Schmid, Seraina Margaretha (2019). Long-Term Survival and Cure in Distant Metastatic Breast Cancer. *Oncology* 97 (2), 82–93. <https://doi.org/10.1159/000500298>.
- Hirshman, Brian R./Wilson, Bayard/Ali, Mir Amaan/Proudfoot, James A./Koiso, Takao/Nagano, Osamu/Carter, Bob S./Serizawa, Toru/Yamamoto, Masaaki/Chen, Clark C. (2018). Superior Prognostic Value of Cumulative Intracranial Tumor Volume Relative to Largest Intracranial Tumor Volume for Stereotactic Radiosurgery-Treated Brain Metastasis Patients. *Neurosurgery* 82 (4), 473–480. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx225>.
- Hulsbergen, Alexander F. C./Lamba, Nayan/an Claes/Kavouridis, Vasileios K./Lin, Nancy U./Smith, Timothy R./Verhoeff, Joost J. C./Broekman, Marika L. D. (2019). Prognostic Value of Brain Metastasis-Free Interval in Patients with Breast Cancer Brain Metastases. *World neurosurgery* 128, e157-e164. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.072>.
- Inoue, Kazushi/Fry, Elizabeth A. (2015). Aberrant expression of cyclin D1 in cancer. *Signal transduction insights* 4, 1–13. <https://doi.org/10.4137/STI.S30306>.
- Karihtala, Peeter/Jääskeläinen, Anniina/Roininen, Nelli/Jukkola, Arja (2020). Prognostic factors in metastatic breast cancer: a prospective single-centre cohort study in a Finnish University Hospital. *BMJ open* 10 (10), e038798. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038798>.
- Kępka, Lucyna/Tyc-Szczepaniak, Dobromira/Bujko, Krzysztof/Olszyna-Serementa, Marta/Michalski, Wojciech/Sprawka, Arkadiusz/Trąbska-Kluch, Berenika/Komosińska, Katarzyna/Wasilewska-Teśluk, Ewa/Czeremczyńska, Beata (2016). Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 121 (2), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.005>.

- Kim, Lee Su/Huang, Suyung/Lu, Weixin/Lev, Dina Chelouche/Price, Janet E. (2004). Vascular endothelial growth factor expression promotes the growth of breast cancer brain metastases in nude mice. *Clinical & experimental metastasis* 21 (2), 107–118. <https://doi.org/10.1023/b:clin.0000024761.00373.55>.
- Kim, Mi Young (2021). Breast Cancer Metastasis. *Advances in experimental medicine and biology* 1187, 183–204. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_9.
- Knight, Julia A./Fan, Jing/Malone, Kathleen E./John, Esther M./Lynch, Charles F./Langballe, Rikke/Bernstein, Leslie/Shore, Roy E./Brooks, Jennifer D./Reiner, Anne S./Woods, Meghan/Liang, Xiaolin/Bernstein, Jonine L. (2017). Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *International journal of cancer* 141 (5), 916–924. <https://doi.org/10.1002/ijc.30791>.
- Kobayashi, Tadashi/Ichiba, Tamotsu/Sakuyama, Toshikazu/Arakawa, Yasuhiro/Nagasaki, Eijiroh/Aiba, Keisuke/Nogi, Hiroko/Kawase, Kazumi/Takeyama, Hiroshi/Toriumi, Yasuo/Uchida, Ken/Kobayashi, Masao/Kanehira, Chihiro/Suzuki, Masafumi/Ando, Naomi/Natori, Kazuhiko/Kuraishi, Yasunobu (2012). Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 19 (3), 218–237. <https://doi.org/10.1007/s12282-012-0347-0>.
- Kocher, Martin/Soffiatti, Riccardo/Abacioglu, Ufuk/Villà, Salvador/Fauchon, Francois/Baumert, Brigitta G./Fariselli, Laura/Tzuk-Shina, Tzahala/Kortmann, Rolf-Dieter/Carrie, Christian/Ben Hassel, Mohamed/Kouri, Mauri/Valeinis, Egils/van den Berge, Dirk/Collette, Sandra/Collette, Laurence/Mueller, Rolf-Peter (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (2), 134–141. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.1655>.
- Kreiseder, Birgit/Orel, Lukas/Bujnow, Constantin/Buschek, Stefan/Pflueger, Maren/Schuett, Wolfgang/Hundsberger, Harald/Martin, Rainer de/Wiesner, Christoph (2013). α -Catulin downregulates E-cadherin and promotes melanoma progression and invasion. *International journal of cancer* 132 (3), 521–530. <https://doi.org/10.1002/ijc.27698>.
- Krop, I. E./Lin, N. U./Blackwell, K./Guardino, E./Huober, J./Lu, M./Miles, D./Samant, M./Welslau, M./Diéras, V. (2015). Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (1), 113–119. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu486>.
- Krop, Ian/Winer, Eric P. (2014). Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20 (1), 15–20. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0541>.
- Kuba, Sayaka/Ishida, Mayumi/Nakamura, Yoshiaki/Yamanouchi, Kosho/Minami, Shigeki/Taguchi, Kenichi/Eguchi, Susumu/Ohno, Shinji (2014). Treatment and prognosis of breast cancer patients with brain metastases according to intrinsic subtype. *Japanese journal of clinical oncology* 44 (11), 1025–1031. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu126>.
- Kuksis, Markus/Gao, Yizhuo/Tran, William/Hoey, Christianne/Kiss, Alex/Komorowski, Adam S./Dhaliwal, Aman J./Sahgal, Arjun/Das, Sunit/Chan, Kelvin K./Jerzak, Katarzyna J. (2021). The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology* 23 (6), 894–904. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285>.

- Kushnirsky, Marina/Nguyen, Vinh/Katz, Joel S./Steinklein, Jared/Rosen, Lisa/Warshall, Craig/Schulder, Michael/Knisely, Jonathan P. S. (2016). Time-delayed contrast-enhanced MRI improves detection of brain metastases and apparent treatment volumes. *Journal of Neurosurgery* 124 (2), 489–495. <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS141993>.
- Laakmann, Elena/Riecke, Kerstin/Goy, Yvonne/Kersten, Jan F./Krüll, Andreas/Müller, Volkmar/Petersen, Cordula/Witzel, Isabell (2016a). Comparison of nine prognostic scores in patients with brain metastases of breast cancer receiving radiotherapy of the brain. *Journal of cancer research and clinical oncology* 142 (1), 325–332. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2049-4>.
- Laakmann, Elena/Witzel, Isabell/Neunhöffer, Tanja/Weide, Rudolf/Schmidt, Marcus/Park-Simon, Tjong-Won/Möbus, Volker/Mundhenke, Christoph/Polasik, Arkadius/Lübbe, Kristina/Hesse, Tobias/Riecke, Kerstin/Thill, Marc/Fasching, Peter A./Denkert, Carsten/Fehm, Tanja/Nekljudova, Valentina/Rey, Julia/Loibl, Sibylle/Müller, Volkmar (2020). Characteristics and Clinical Outcome of Breast Cancer Patients with Asymptomatic Brain Metastases. *Cancers* 12 (10). <https://doi.org/10.3390/cancers12102787>.
- Laakmann, Elena/Witzel, Isabell/Scriba, Verena/Grzyska, Ulrich/Eulenburg, Christine zu/Burchardi, Nicole/Hesse, Tobias/Würschmidt, Florian/Fehm, Tanja/Möbus, Volker/Minckwitz, Gunter von/Loibl, Sibylle/Park-Simon, Tjong-Won/Mueller, Volkmar (2016b). Radiological Patterns of Brain Metastases in Breast Cancer Patients: A Subproject of the German Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC) Registry. *International journal of molecular sciences* 17 (10). <https://doi.org/10.3390/ijms17101615>.
- Langle, Robert R./Fidler, Isaiah J. (2013). The biology of brain metastasis. *Clinical chemistry* 59 (1), 180–189. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.193342>.
- Le Rhun, Emilie/Taillibert, Sophie/Zairi, Fahed/Devos, Patrick/Pierret, Matthieu Faivre/Dubois, François/Assaker, Richard/Buisset, Etienne/Bonnetterre, Jacques/Baranzelli, Marie Christine (2011). Clinicopathological features of breast cancers predict the development of leptomeningeal metastases: a case-control study. *Journal of neuro-oncology* 105 (2), 309–315. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0592-7>.
- Le Scodan, Romuald/Massard, Christophe/Mouret-Fourme, Emmanuelle/Guinebretierre, Jean Marc/Cohen-Solal, Christine/Lalande, Brigitte de/Moisson, Patricia/Breton-Callu, Christelle/Gardner, Miriam/Goupil, Alain/Renody, Nicole/Floiras, Jean Louis/Labib, Alain (2007). Brain metastases from breast carcinoma: validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 69 (3), 839–845. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.024>.
- Lehmann, Brian D./Bauer, Joshua A./Chen, Xi/Sanders, Melinda E./Chakravarthy, A. Bapsi/Shyr, Yu/Pietenpol, Jennifer A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation* 121 (7), 2750–2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>.
- Leone, José Pablo/Leone, Julieta/Zwenger, Ariel Osvaldo/Iturbe, Julián/Leone, Bernardo Amadeo/Vallejo, Carlos Teodoro (2017). Prognostic factors and survival according to tumour subtype in women presenting with breast cancer brain metastases at initial diagnosis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 74, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.015>.
- Li, Jing/Bentzen, Soren M./Li, Jialiang/Renschler, Markus/Mehta, Minesh P. (2008). Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain

- radiotherapy in patients with brain metastasis. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 71 (1), 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.09.059>.
- Lim, Yu Jin/Lee, Sea-Won/Choi, Noorie/Kwon, Jeanny/Eom, Keun-Yong/Kang, Eunyoung/Kim, Eun-Kyu/Kim, Sung-Won/Kim, Jee Hyun/Kim, Yu Jung/Kim, Se Hyun/Park, So Yeon/Kim, Jae-Sung/Kim, In Ah (2017). Failure patterns according to molecular subtype in patients with invasive breast cancer following postoperative adjuvant radiotherapy: long-term outcomes in contemporary clinical practice. *Breast cancer research and treatment* 163 (3), 555–563. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4206-8>.
- Lin, Nancy U. (2013). Breast cancer brain metastases: new directions in systemic therapy. *Ecancermedicalscience* 7, 307. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2013.307>.
- Lin, Nancy U./Borges, Virginia/Anders, Carey/Murthy, Rashmi K./Paplomata, Elisavet/Hamilton, Erika/Hurvitz, Sara/Loi, Sherene/Okines, Alicia/Abramson, Vandana/Bedard, Philippe L./Oliveira, Mafalda/Mueller, Volkmar/Zelnak, Amelia/DiGiovanna, Michael P./Bachelot, Thomas/Chien, A. Jo/O'Regan, Ruth/Wardley, Andrew/Conlin, Alison/Cameron, David/Carey, Lisa/Curigliano, Giuseppe/Gelmon, Karen/Loibl, Sibylle/Mayor, JoAl/McGoldrick, Suzanne/An, Xuebei/Winer, Eric P. (2020). Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *Journal of Clinical Oncology* 38 (23), 2610–2619. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00775>.
- Lin, Nancy U./Pegram, Mark/Sahebjam, Solmaz/Ibrahim, Nuhad/Fung, Anita/Cheng, Anna/Nicholas, Alan/Kirschbrown, Whitney/Kumthekar, Priya (2021). Pertuzumab Plus High-Dose Trastuzumab in Patients With Progressive Brain Metastases and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Primary Analysis of a Phase II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (24), 2667–2675. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02822>.
- Liu, Yi-Rong/Jiang, Yi-Zhou/Xu, Xiao-En/Yu, Ke-Da/Jin, Xi/Hu, Xin/Zuo, Wen-Jia/Hao, Shuang/Wu, Jiong/Liu, Guang-Yu/Di, Gen-Hong/Li, Da-Qiang/He, Xiang-Huo/Hu, Wei-Guo/Shao, Zhi-Ming (2016). Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer. *Breast cancer research : BCR* 18 (1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0690-8>.
- Lobbezoo, D. J. A./van Kampen, R. J. W./Voogd, A. C./Dercksen, M. W./van den Berkmortel, F./Smilde, T. J./van de Wouw, A. J./Peters, F. P. J./van Riel, J. M. G. H./Peters, N. A. J. B./Boer, M. de/Peer, P. G. M./Tjan-Heijnen, V. C. G. (2015). Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *British journal of cancer* 112 (9), 1445–1451. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.127>.
- Lockman, Paul R./Mittapalli, Rajendar K./Taskar, Kunal S./Rudraraju, Vinay/Gril, Brunilde/Bohn, Kaci A./Adkins, Chris E./Roberts, Amanda/Thorsheim, Helen R./Gaasch, Julie A./Huang, Suyun/Palmieri, Diane/Steeg, Patricia S./Smith, Quentin R. (2010). Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 16 (23), 5664–5678. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1564>.
- Loi, Sherene/Sirtaine, Nicolas/Piette, Fanny/Salgado, Roberto/Viale, Giuseppe/van Eenoo, Françoise/Rouas, Ghizlane/Francis, Prudence/Crown, John P. A./Hitre, Erika/Azambuja, Evandro de/Quinaux, Emmanuel/Di Leo, Angelo/Michiels, Stefan/Piccart, Martine J./Sotiriou, Christos (2013). Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with

- doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (7), 860–867.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0902>.
- Lorenzoni, José/Devriendt, Daniel/Massager, Nicolas/David, Phillippe/Ruíz, Salvador/Vanderlinden, Bruno/van Houtte, Paul/Brotchi, Jacques/Levivier, Marc (2004). Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 60 (1), 218–224.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.017>.
- Lowery, Frank J./Yu, Dihua (2017). Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities. *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer* 1867 (1), 49–57.
<https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.12.001>.
- Ma, Clement/Bandukwala, Shazeen/Burman, Debika/Bryson, John/Seccareccia, Dori/Banerjee, Subrata/Myers, Jeff/Rodin, Gary/Dudgeon, Deborah/Zimmermann, Camilla (2010). Interconversion of three measures of performance status: an empirical analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 46 (18), 3175–3183.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.126>.
- Madic, Jordan/Kiialainen, Anna/Bidard, Francois-Clement/Birzele, Fabian/Ramey, Guillemette/Leroy, Quentin/Rio Frio, Thomas/Vaucher, Isabelle/Raynal, Virginie/Bernard, Virginie/Lermine, Alban/Clausen, Inga/Giroud, Nicolas/Schmucki, Roland/Milder, Maud/Horn, Carsten/Spleiss, Olivia/Lantz, Olivier/Stern, Marc-Henri/Pierga, Jean-Yves/Weisser, Martin/Lebofsky, Ronald (2015). Circulating tumor DNA and circulating tumor cells in metastatic triple negative breast cancer patients. *International journal of cancer* 136 (9), 2158–2165. <https://doi.org/10.1002/ijc.29265>.
- Makarem, Nour/Chandran, Urmila/Bandera, Elisa V./Parekh, Niyati (2013). Dietary fat in breast cancer survival. *Annual review of nutrition* 33, 319–348.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-112912-095300>.
- Martin, Allison M./Cagney, Daniel N./Catalano, Paul J./Warren, Laura E./Bellon, Jennifer R./Punglia, Rinaa S./Claus, Elizabeth B./Lee, Eudocia Q./Wen, Patrick Y./Haas-Kogan, Daphne A./Alexander, Brian M./Lin, Nancy U./Aizer, Ayal A. (2017). Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. *JAMA oncology* 3 (8), 1069–1077. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0001>.
- Mehlen, Patrick/Puisieux, Alain (2006). Metastasis: a question of life or death. *Nature reviews. Cancer* 6 (6), 449–458. <https://doi.org/10.1038/nrc1886>.
- Melisko, Michelle E./Moore, Dan H./Sneed, Penny K./Franco, Julia de/Rugo, Hope S. (2008). Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *Journal of neuro-oncology* 88 (3), 359–365.
<https://doi.org/10.1007/s11060-008-9578-5>.
- Meng, Ying/Reilly, Raymond M./Pezo, Rossanna C./Trudeau, Maureen/Sahgal, Arjun/Singnurkar, Amit/Perry, James/Myrehaug, Sten/Pople, Christopher B./Davidson, Benjamin/Llinas, Maheleth/Hyen, Chinthaka/Huang, Yuexi/Hamani, Clement/Suppiah, Suganth/Hynynen, Kullervo/Lipsman, Nir (2021). MR-guided focused ultrasound enhances delivery of trastuzumab to Her2-positive brain metastases. *Science translational medicine* 13 (615), eabj4011.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj4011>.
- Mengel, Michael/Wasielewski, Reinhard von/Wiese, Birgitt/Rüdiger, Thomas/Müller-Hermelink, Hans Konrad/Kreipe, Hans (2002). Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *The Journal of pathology* 198 (3), 292–299.
<https://doi.org/10.1002/path.1218>.

- Mills, Matthew N./Figura, Nicholas B./Arrington, John A./Yu, Hsiang-Hsuan Michael/Etame, Arnold B./Vogelbaum, Michael A./Soliman, Hatem/Czerniecki, Brian J./Forsyth, Peter A./Han, Hyo S./Ahmed, Kamran A. (2020). Management of brain metastases in breast cancer: a review of current practices and emerging treatments. *Breast cancer research and treatment* 180 (2), 279–300. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05552-2>.
- Mintz, A. H./Kestle, J./Rathbone, M. P./Gaspar, L./Hugenholtz, H./Fisher, B./Duncan, G./Skingley, P./Foster, G./Levine, M. (1996). A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 78 (7), 1470–1476. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961001\)78:7<1470::aid-cnrc14>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961001)78:7<1470::aid-cnrc14>3.0.co;2-x).
- Morikawa, Aki/Jordan, Lilly/Rozner, Raquel/Patil, Sujata/Boire, Adrienne/Pentsova, Elena/Seidman, Andrew D. (2017). Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clinical breast cancer* 17 (1), 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.07.002>.
- Morris, Gloria J./Naidu, Sashi/Topham, Allan K./Guiles, Fran/Xu, Yihuan/McCue, Peter/Schwartz, Gordon F./Park, Pauline K./Rosenberg, Anne L./Brill, Kristin/Mitchell, Edith P. (2007). Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 110 (4), 876–884. <https://doi.org/10.1002/cncr.22836>.
- Morris, Patrick G./Reiner, Anne S./Szenberg, Olga Rosensvald/Clarke, Jennifer L./Panageas, Katherine S./Perez, Hector R./Kris, Mark G./Chan, Timothy A./DeAngelis, Lisa M./Omuro, Antonio M. (2012). Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 7 (2), 382–385. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182398e4f>.
- Mounsey, Louisa A./Deal, Allison M./Keith, Kevin C./Benbow, Julia M./Shachar, Shlomit S./Zagar, Timothy/Dees, E. Claire/Carey, Lisa A./Ewend, Matthew G./Anders, Carey K. (2018). Changing Natural History of HER2-Positive Breast Cancer Metastatic to the Brain in the Era of New Targeted Therapies. *Clinical breast cancer* 18 (1), 29–37. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.07.017>.
- Mulvenna, Paula/Nankivell, Matthew/Barton, Rachael/Faivre-Finn, Corinne/Wilson, Paula/McColl, Elaine/Moore, Barbara/Brisbane, Iona/Ardron, David/Holt, Tanya/Morgan, Sally/Lee, Caroline/Waite, Kathryn/Bayman, Neil/Pugh, Cheryl/Sydes, Benjamin/Stephens, Richard/Parmar, Mahesh K./Langley, Ruth E. (2016). Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)* 388 (10055), 2004–2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30825-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30825-X).
- Murthy, Rashmi K./Loi, Sherene/Okines, Alicia/Paplomata, Elisavet/Hamilton, Erika/Hurvitz, Sara A./Lin, Nancy U./Borges, Virginia/Abramson, Vandana/Anders, Carey/Bedard, Philippe L./Oliveira, Mafalda/Jakobsen, Erik/Bachelot, Thomas/Shachar, Shlomit S./Müller, Volkmar/Braga, Sofia/Duhoux, Francois P./Greil, Richard/Cameron, David/Carey, Lisa A./Curigliano, Giuseppe/Gelmon, Karen/Hortobagyi, Gabriel/Krop, Ian/Loibl, Sibylle/Pegram, Mark/Slamon, Dennis/Palanca-Wessels, M. Corinna/Walker, Luke/Feng, Wentao/Winer, Eric P. (2020). Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 382 (7), 597–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>.
- Nieder, C./Pawinski, A./Molls, M. (2010). Prediction of short survival in patients with brain metastases based on three different scores: a role for 'triple-negative' status? *Clinical*

- oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 22 (1), 65–69.
<https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.08.011>.
- Niwińska, Anna/Murawska, Magdalena (2012). New breast cancer recursive partitioning analysis prognostic index in patients with newly diagnosed brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 82 (5), 2065–2071.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.077>.
- Niwińska, Anna/Pogoda, Katarzyna/Michalski, Wojciech/Kunkiel, Michał/Jagiello-Gruszfeld, Agnieszka (2018). Determinants of prolonged survival for breast cancer patient groups with leptomeningeal metastasis (LM). *Journal of neuro-oncology* 138 (1), 191–198.
<https://doi.org/10.1007/s11060-018-2790-z>.
- Onkologie, Leitlinienprogramm. S3-Leitlinie Mammakarzinom. Available online at https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf (accessed 9/11/2022).
- Patel, Kirtesh R./Burri, Stuart H./Asher, Anthony L./Crocker, Ian R./Fraser, Robert W./Zhang, Chao/Chen, Zhengjia/Kandula, Shravan/Zhong, Jim/Press, Robert H./Olson, Jeffery J./Oyesiku, Nelson M./Wait, Scott D./Curran, Walter J./Shu, Hui-Kuo G./Prabhu, Roshan S. (2016). Comparing Preoperative With Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery* 79 (2), 279–285. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001096>.
- Peart, Olive (2017). Metastatic Breast Cancer. *Radiologic technology* 88 (5), 519M-539M.
- Pentheroudakis, George/Fountzilias, George/Bafaloukos, Dimitrios/Koutsoukou, Vasiliki/Pectasides, Dimitrios/Skarlos, Dimosthenis/Samantas, Epaminondas/Kalofonos, Haralabos P./Gogas, Helen/Pavlidis, Nicholas (2006). Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast cancer research and treatment* 97 (3), 237–244. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9117-4>.
- Perlow, Haley K./Dibs, Khaled/Liu, Kevin/Jiang, William/Rajappa, Prajwal/Blakaj, Dukagjin M./Palmer, Joshua/Raval, Raju R. (2020). Whole-Brain Radiation Therapy Versus Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Metastases. *Neurosurgery clinics of North America* 31 (4), 565–573. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.06.006>.
- Petrelli, Fausto/Viale, G./Cabiddu, M./Barni, S. (2015). Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast cancer research and treatment* 153 (3), 477–491.
<https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>.
- Polley, Mei-Yin C./Leung, Samuel C. Y./Gao, Dongxia/Mastropasqua, Mauro G./Zabaglio, Lila A./Bartlett, John M. S./McShane, Lisa M./Enos, Rebecca A./Badve, Sunil S./Bane, Anita L./Borgquist, Signe/Fineberg, Susan/Lin, Ming-Gang/Gown, Allen M./Grabau, Dorthe/Gutierrez, Carolina/Hugh, Judith C./Moriya, Takuya/Ohi, Yasuyo/Osborne, C. Kent/Penault-Llorca, Frédérique M./Piper, Tammy/Porter, Peggy L./Sakatani, Takashi/Salgado, Roberto/Starzynski, Jane/Lænkholm, Anne-Vibeke/Viale, Giuseppe/Dowsett, Mitch/Hayes, Daniel F./Nielsen, Torsten O. (2015). An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 28 (6), 778–786.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.38>.
- Priceman, Saul J./Tilakawardane, Dileshni/Jeang, Brook/Aguiar, Brenda/Murad, John P./Park, Anthony K./Chang, Wen-Chung/Ostberg, Julie R./Neman, Josh/Jandial, Rahul/Portnow, Jana/Forman, Stephen J./Brown, Christine E. (2018). Regional Delivery of Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells Effectively Targets HER2+ Breast Cancer Metastasis to the Brain. *Clinical cancer research : an official journal of*

- the American Association for Cancer Research 24 (1), 95–105.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2041>.
- Qian, Bin-Zhi/Li, Jiufeng/Zhang, Hui/Kitamura, Takanori/Zhang, Jinghang/Campion, Liam R./Kaiser, Elizabeth A./Snyder, Linda A./Pollard, Jeffrey W. (2011). CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature* 475 (7355), 222–225. <https://doi.org/10.1038/nature10138>.
- Ramanathan, Ramesh K./Korn, Ronald L./Raghunand, Natarajan/Sachdev, Jasjit C./Newbold, Ronald G./Jameson, Gayle/Fetterly, Gerald J./Prey, Joshua/Klinz, Stephan G./Kim, Jaeyeon/Cain, Jason/Hendriks, Bart S./Drummond, Daryl C./Bayever, Eliel/Fitzgerald, Jonathan B. (2017). Correlation between Ferumoxytol Uptake in Tumor Lesions by MRI and Response to Nanoliposomal Irinotecan in Patients with Advanced Solid Tumors: A Pilot Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 23 (14), 3638–3648.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1990>.
- Regierer, A. C./Wolters, R./Ufen, M-P/Weigel, A./Novopashenny, I./Köhne, C. H./Samonigg, H./Eucker, J./Possinger, K./Wischnewsky, M. B. (2014). An internally and externally validated prognostic score for metastatic breast cancer: analysis of 2269 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 25 (3), 633–638. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt539>.
- Riecke, Kerstin/Müller, Volkmar/Weide, Rudolf/Schmidt, Marcus/Park-Simon, Tjong-Won/Möbus, Volker/Mundhenke, Christoph/Polasik, Arkadius/Lübbe, Kristina/Hesse, Tobias/Laakmann, Elena/Thill, Marc/A Fasching, Peter/Denkert, Carsten/Fehm, Tanja/Nekljudova, Valentina/Rey, Julia/Loibl, Sibylle/Witzel, Isabell (2021). Predicting Prognosis of Breast Cancer Patients with Brain Metastases in the BMBC Registry- Comparison of Three Different GPA Prognostic Scores. *Cancers* 13 (4).
<https://doi.org/10.3390/cancers13040844>.
- Riede, Ursus-Nikolaus (Ed.) (2001). *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 156 Tabellen. 4th ed. Stuttgart/New York, Thieme.
- Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland | 2015/2016 | Krebs gesamt. Available online at https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf?__blob=publicationFile (accessed 9/8/2022).
- Rostami, Rezvan/Mittal, Shivam/Rostami, Pooya/Tavassoli, Fattaneh/Jabbari, Bahman (2016). Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *Journal of neuro-oncology* 127 (3), 407–414. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2075-3>.
- Salvati, Maurizio/Tropeano, Maria Pia/Maiola, Vincenza/Lavalle, Laura/Brogna, Christian/Colonnese, Claudio/Frati, Alessandro/D'Elia, Alessandro (2018). Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 39 (4), 671–677. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3220-2>.
- Saunders, Norman R./Liddelow, Shane A./Dziegielewska, Katarzyna M. (2012). Barrier Mechanisms in the Developing Brain. *Frontiers in Pharmacology* 3.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00046>.
- Schroeder, T./Bittrich, P./Kuhne, J. F./Noebel, C./Leischner, H./Fiehler, J./Schroeder, J./Schoen, G./Gellißen, S. (2020). Mapping distribution of brain metastases: does the primary tumor matter? *Journal of neuro-oncology* 147 (1), 229–235.
<https://doi.org/10.1007/s11060-020-03419-6>.
- Seike, Toshihiro/Fujita, Kyota/Yamakawa, Yukiko/Kido, Mizuho A./Takiguchi, Soichi/Teramoto, Norihiro/Iguchi, Haruo/Noda, Mami (2011). Interaction between lung cancer cells and astrocytes via specific inflammatory cytokines in the microenvironment

- of brain metastasis. *Clinical & experimental metastasis* 28 (1), 13–25.
<https://doi.org/10.1007/s10585-010-9354-8>.
- Serizawa, Toru/Higuchi, Yoshinori/Nagano, Osamu/Matsuda, Shinji/Ono, Junichi/Saeki, Naokatsu/Hirai, Tatsuo/Miyakawa, Akifumi/Shibamoto, Yuta (2014). A new grading system focusing on neurological outcomes for brain metastases treated with stereotactic radiosurgery: the modified Basic Score for Brain Metastases. *Journal of Neurosurgery* 121 Suppl, 35–43. <https://doi.org/10.3171/2014.7.GKS14980>.
- Sevenich, Lisa/Bowman, Robert L./Mason, Steven D./Quail, Daniela F./Rapaport, Franck/Elie, Benelita T./Brogi, Edi/Brastianos, Priscilla K./Hahn, William C./Holsinger, Leslie J./Massagué, Joan/Leslie, Christina S./Joyce, Johanna A. (2014). Analysis of tumour- and stroma-supplied proteolytic networks reveals a brain-metastasis-promoting role for cathepsin S. *Nature cell biology* 16 (9), 876–888.
<https://doi.org/10.1038/ncb3011>.
- Siegel, Rebecca L./Miller, Kimberly D./Jemal, Ahmedin (2017). *Cancer Statistics, 2017*. CA: a cancer journal for clinicians 67 (1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
- Soffietti, Riccardo/Abacioglu, Ufuk/Baumert, Brigitta/Combs, Stephanie E./Kinhult, Sara/Kros, Johan M./Marosi, Christine/Metellus, Philippe/Radbruch, Alexander/Villa Freixa, Salvador S./Brada, Michael/Carapella, Carmine M./Preusser, Matthias/Le Rhun, Emilie/Rudà, Roberta/Tonn, Joerg C./Weber, Damien C./Weller, Michael (2017). Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology* 19 (2), 162–174.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/now241>.
- Soffietti, Riccardo/Kocher, Martin/Abacioglu, Ufuk M./Villa, Salvador/Fauchon, François/Baumert, Brigitta G./Fariselli, Laura/Tzuk-Shina, Tzahala/Kortmann, Rolf-Dieter/Carrie, Christian/Ben Hassel, Mohamed/Kouri, Mauri/Valeinis, Egils/van den Berge, Dirk/Mueller, Rolf-Peter/Tridello, Gloria/Collette, Laurence/Bottomley, Andrew (2013). A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (1), 65–72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0639>.
- Sperduto, Paul W./Berkey, Brian/Gaspar, Laurie E./Mehta, Minesh/Curran, Walter (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 70 (2), 510–514.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.074>.
- Sperduto, Paul W./Kased, Norbert/Roberge, David/Chao, Samuel T./Shanley, Ryan/Luo, Xianghua/Sneed, Penny K./Suh, John/Weil, Robert J./Jensen, Ashley W./Brown, Paul D./Shih, Helen A./Kirkpatrick, John/Gaspar, Laurie E./Fiveash, John B./Chiang, Veronica/Knisely, Jonathan P. S./Sperduto, Christina Maria/Lin, Nancy/Mehta, Minesh (2013). The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *Journal of neuro-oncology* 112 (3), 467–472. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1083-9>.
- Sperduto, Paul W./Kased, Norbert/Roberge, David/Xu, Zhiyuan/Shanley, Ryan/Luo, Xianghua/Sneed, Penny K./Chao, Samuel T./Weil, Robert J./Suh, John/Bhatt, Amit/Jensen, Ashley W./Brown, Paul D./Shih, Helen A./Kirkpatrick, John/Gaspar, Laurie E./Fiveash, John B./Chiang, Veronica/Knisely, Jonathan P. S./Sperduto, Christina Maria/Lin, Nancy/Mehta, Minesh (2012a). Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 82 (5), 2111–2117. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.027>.

- Sperduto, Paul W./Kased, Norbert/Roberge, David/Xu, Zhiyuan/Shanley, Ryan/Luo, Xianghua/Sneed, Penny K./Chao, Samuel T./Weil, Robert J./Suh, John/Bhatt, Amit/Jensen, Ashley W./Brown, Paul D./Shih, Helen A./Kirkpatrick, John/Gaspar, Laurie E./Fiveash, John B./Chiang, Veronica/Knisely, Jonathan P. S./Sperduto, Christina Maria/Lin, Nancy/Mehta, Minesh (2012b). Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (4), 419–425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>.
- Sperduto, Paul W./Mesko, Shane/Li, Jing/Cagney, Daniel/Aizer, Ayal/Lin, Nancy U./Nesbit, Eric/Kruser, Tim J./Chan, Jason/Braunstein, Steve/Lee, Jessica/Kirkpatrick, John P./Breen, Will/Brown, Paul D./Shi, Diana/Shih, Helen A./Soliman, Hany/Sahgal, Arjun/Shanley, Ryan/Sperduto, William/Lou, Emil/Everett, Ashlyn/Boggs, Drexell Hunter/Masucci, Laura/Roberge, David/Remick, Jill/Plichta, Kristin/Buatti, John M./Jain, Supriya/Gaspar, Laurie E./Wu, Cheng-Chia/Wang, Tony J. C./Bryant, John/Chuong, Michael/Yu, James/Chiang, Veronica/Nakano, Toshimichi/Aoyama, Hidefumi/Mehta, Minesh P. (2020). Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 107 (2), 334–343. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.051>.
- Subbiah, Ishwaria M./Lei, Xiudong/Weinberg, Jeffrey S./Sulman, Erik P./Chavez-MacGregor, Mariana/Tripathy, Debu/Gupta, Rohan/Varma, Ankur/Chouhan, Jay/Guevarra, Richard P./Valero, Vicente/Gilbert, Mark R./Gonzalez-Angulo, Ana M. (2015). Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (20), 2239–2245. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.8517>.
- Sun, Yi-Sheng/Zhao, Zhao/Yang, Zhang-Nv/Xu, Fang/Lu, Hang-Jing/Zhu, Zhi-Yong/Shi, Wen/Jiang, Jianmin/Yao, Ping-Ping/Zhu, Han-Ping (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences* 13 (11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- Tabouret, Emeline/Chinot, Olivier/Metellus, Philippe/Tallet, Agnès/Viens, Patrice/Gonçalves, Anthony (2012). Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. *Anticancer research* 32 (11), 4655–4662. <https://doi.org/Review>.
- Tanaka, Ryo/Yamagishi, Yoji/Koiwai, Tomomi/Kono, Takako/Fukumura-Koga, Makiko/Einama, Takahiro/Yamasaki, Tamio/Sato, Kimiya/Ueno, Hideki/Kishi, Yoji/Tsuda, Hitoshi (2020). Comparison between AJCC 8th prognostic stage and UICC anatomical stage in patients with primary breast cancer: a single institutional retrospective study. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* 27 (6), 1114–1125. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01115-x>.
- Thulin, Anna/Rönnerman, Elisabeth/Zhang, Chenyang/Lara, Shahin de/Chamalidou, Chaido/Schoenfeldt, Arnd/Andersson, Carola/Kovács, Anikó/Enlund, Fredrik/Linderholm, Barbro (2020). Clinical outcome of patients with brain metastases from breast cancer - A population based study over 21 years. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 50, 113–124. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.007>.
- Tian, Xiaohe/Nyberg, Sophie/S Sharp, Paul/Madsen, Jeppe/Daneshpour, Nooshin/Armes, Steven P./Berwick, Jason/Azzouz, Mimoun/Shaw, Pamela/Abbott, N. Joan/Battaglia, Giuseppe (2015). LRP-1-mediated intracellular antibody delivery to the Central Nervous System. *Scientific reports* 5, 11990. <https://doi.org/10.1038/srep11990>.

- Tomita, Yusuke/Kurozumi, Kazuhiko/Fujii, Kentaro/Shimazu, Yosuke/Date, Isao (2020). Neurosurgery for brain metastasis from breast cancer. *Translational cancer research* 9 (8), 5063–5076. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.68>.
- Tripathy, Debu/Tolaney, Sara M./Seidman, Andrew D./Anders, Carey K./Ibrahim, Nuhad/Rugo, Hope S./Twelves, Chris/Diéras, Véronique/Müller, Volkmar/Du, Yining/Currie, Sue L./Hoch, Ute/Tagliaferri, Mary/Hannah, Alison L./Cortés, Javier (2022). Treatment With Etirinotecan Pegol for Patients With Metastatic Breast Cancer and Brain Metastases: Final Results From the Phase 3 ATTAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology* 8 (7), 1047–1052. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0514>.
- Umm (2022). Hirnmetastasen: Symptome und Behandlung: UMM Universitätsmedizin Mannheim. Available online at <https://www.umm.de/zentrum-fuer-metastasen-und-tumorrezidivchirurgie/hirnmetastasen/> (accessed 9/11/2022).
- Umm (2022). Hirnmetastasen: Symptome und Behandlung: Uniklinik Mannheim. Available online at <https://www.umm.de/zentrum-fuer-metastasen-und-tumorrezidivchirurgie/hirnmetastasen> (accessed 11/18/2022).
- Valiente, Manuel/Obenaus, Anna C./Jin, Xin/Chen, Qing/Zhang, Xiang H-F/Lee, Derek J./Chaft, Jamie E./Kris, Mark G./Huse, Jason T./Brogi, Edi/Massagué, Joan (2014). Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell* 156 (5), 1002–1016. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.040>.
- van Mechelen, Margot/van Herck, Anke/Punie, Kevin/Nevelsteen, Ines/Smeets, Ann/Neven, Patrick/Weltens, Caroline/Han, Sileny/Vanderstichele, Adriaan/Floris, Giuseppe/Lobelle, Jean-Pierre/Wildiers, Hans (2020). Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. *Breast cancer research and treatment* 181 (1), 115–125. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05597-3>.
- Vogelbaum, Michael A./Brown, Paul D./Messersmith, Hans/Brastianos, Priscilla K./Burri, Stuart/Cahill, Dan/Dunn, Ian F./Gaspar, Laurie E./Gatson, Na Tosha N./Gondi, Vinai/Jordan, Justin T./Lassman, Andrew B./Maués, Julia/Mohile, Nimish/Redjal, Navid/Stevens, Glen/Sulman, Erik/van den Bent, Martin/Wallace, H. James/Weinberg, Jeffrey S./Zadeh, Gelareh/Schiff, David (2022). Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 40 (5), 492–516. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02314>.
- Waki, Fusako/Ando, Masashi/Takashima, Atsuo/Yonemori, Kan/Nokihara, Hiroshi/Miyake, Mototaka/Tateishi, Ukihide/Tsuta, Koji/Shimada, Yasuhiro/Fujiwara, Yasuhiro/Tamura, Tomohide (2009). Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *Journal of neuro-oncology* 93 (2), 205–212. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9758-3>.
- Wang, Ru/Zhu, Yayun/Liu, Xiaoxu/Liao, Xiaoqin/He, Jianjun/Niu, Ligang (2019). The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC cancer* 19 (1), 1091. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6311-z>.
- Weltman, E./Salvajoli, J. V./Brandt, R. A./Morais Hanriot, R. de/Prisco, F. E./Cruz, J. C./Oliveira Borges, S. R. de/Wajsbrodt, D. B. (2000). Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 46 (5), 1155–1161. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00549-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00549-0).
- Westover, Kenneth D./Mendel, J. Travis/Dan, Tu/Kumar, Kiran/Gao, Ang/Pulipparacharuv, Suprabha/Iyengar, Puneeth/Nedzi, Lucien/Hannan, Raquibul/Anderson, John/Choe, Kevin S./Jiang, Wen/Abdulrahman, Ramzi/Rahimi, Asal/Folkert, Michael/Laine, Aaron/Presley, Chase/Cullum, C. Munro/Choy, Hak/Ahn, Chul/Timmerman, Robert

- (2020). Phase II trial of hippocampal-sparing whole brain irradiation with simultaneous integrated boost for metastatic cancer. *Neuro-oncology* 22 (12), 1831–1839. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa092>.
- Wilhelm, Imola/Fazakas, Csilla/Molnár, Kinga/Végh, Attila G./Haskó, János/Krizbai, István A. (2018). Foe or friend? Janus-faces of the neurovascular unit in the formation of brain metastases. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 38 (4), 563–587. <https://doi.org/10.1177/0271678X17732025>.
- Winer, Eric P./Lipatov, Oleg/Im, Seock-Ah/Goncalves, Anthony/Muñoz-Couselo, Eva/Lee, Keun Seok/Schmid, Peter/Tamura, Kenji/Testa, Laura/Witzel, Isabell/Ohtani, Shoichiro/Turner, Nicholas/Zambelli, Stefania/Harbeck, Nadia/Andre, Fabrice/Dent, Rebecca/Zhou, Xuan/Karantza, Vassiliki/Mejia, Jaime/Cortes, Javier (2021). Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 22 (4), 499–511. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30754-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30754-3).
- Witzel, I./Laakmann, E./Weide, R./Neunhöffer, T./Park-Simon, T-J/Schmidt, M./Fasching, P. A./Hesse, T./Polasik, A./Mohrmann, S./Würschmidt, F./Schem, C./Bechtner, C./Würstlein, R./Fehm, T./Möbus, V./Burchardi, N./Loibl, S./Müller, V. (2018). Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 102, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.004>.
- Wu, Qi/Li, Juanjuan/Zhu, Shan/Wu, Juan/Chen, Chuang/Liu, Qian/Wei, Wen/Zhang, Yimin/Sun, Shengrong (2017). Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 8 (17), 27990–27996. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15856>.
- Xavier, Catarina/Vaneycken, Ilse/D'huyvetter, Matthias/Heemskerk, Johannes/Keyaerts, Marleen/Vincke, Cécile/Devoogdt, Nick/Muyldermans, Serge/Lahoutte, Tony/Caveliers, Vicky (2013). Synthesis, preclinical validation, dosimetry, and toxicity of 68Ga-NOTA-anti-HER2 Nanobodies for iPET imaging of HER2 receptor expression in cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 54 (5), 776–784. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111021>.
- Xie, Ning/Tian, Can/Wu, Hui/Yang, Xiaohong/Liu, Liping/Li, Jing/Xiao, Huawu/Gao, Jianxiang/Lu, Jun/Hu, Xuming/Cao, Min/Shui, Zhengrong/Tang, Yu/Wang, Xiao/Yang, Jianbo/Hu, Zhe-Yu/Ouyang, Quchang (2020). FGFR aberrations increase the risk of brain metastases and predict poor prognosis in metastatic breast cancer patients. *Therapeutic advances in medical oncology* 12, 1758835920915305. <https://doi.org/10.1177/1758835920915305>.
- Yamamoto, Masaaki/Sato, Yasunori/Serizawa, Toru/Kawabe, Takuya/Higuchi, Yoshinori/Nagano, Osamu/Barfod, Bierta E./Ono, Junichi/Kasuya, Hidetoshi/Urakawa, Yoichi (2012). Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 83 (5), 1399–1405. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.018>.
- Yamamoto, Masaaki/Serizawa, Toru/Shuto, Takashi/Akabane, Atsuya/Higuchi, Yoshinori/Kawagishi, Jun/Yamanaka, Kazuhiro/Sato, Yasunori/Jokura, Hidefumi/Yomo, Shoji/Nagano, Osamu/Kenai, Hiroyuki/Moriki, Akihito/Suzuki, Satoshi/Kida, Yoshihisa/Iwai, Yoshiyasu/Hayashi, Motohiro/Onishi, Hiroaki/Gondo, Masazumi/Sato, Mitsuya/Akimitsu, Tomohide/Kubo, Kenji/Kikuchi, Yasuhiro/Shibasaki, Toru/Goto, Tomoaki/Takanashi, Masami/Mori, Yoshimasa/Takakura, Kintomo/Saeki, Naokatsu/Kunieda, Etsuo/Aoyama, Hidefumi/Momoshima, Suketaka/Tsuchiya, Kazuhiro (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases

- (JL GK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet. Oncology* 15 (4), 387–395. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70061-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70061-0).
- Yano, S./Shinohara, H./Herbst, R. S./Kuniyasu, H./Bucana, C. D./Ellis, L. M./Davis, D. W./McConkey, D. J./Fidler, I. J. (2000). Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer research* 60 (17), 4959–4967.
- Yau, Thomas/Swanton, Charles/Chua, Sue/Sue, Ashley/Walsh, Geraldine/Rostom, A./Johnston, Stephen R./O'Brien, Mary E. R./Smith, Ian E. (2006). Incidence, pattern and timing of brain metastases among patients with advanced breast cancer treated with trastuzumab. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 45 (2), 196–201. <https://doi.org/10.1080/02841860500486630>.
- Yin, Li/Duan, Jiang-Jie/Bian, Xiu-Wu/Yu, Shi-Cang (2020). Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast cancer research : BCR* 22 (1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>.
- Zhuang, Qingyuan/Wong, Ru Xin/Lian, Wei Xiang/Li, You Quan/Wong, Fuh Yong (2019). Validation of Modified Breast Graded Prognostic Assessment for breast cancer patients with brain metastases: extra-cranial disease progression is an independent risk factor. *Annals of palliative medicine* 8 (4), 390–400. <https://doi.org/10.21037/apm.2019.02.05>.
- Zielinski, Christoph/Láng, István/Inbar, Moshe/Kahán, Zsuzsanna/Greil, Richard/Beslija, Semir/Stemmer, Salomon M./Zvirbulė, Zanete/Steger, Günther G./Melichar, Bohuslav/Pienkowski, Tadeusz/Sirbu, Daniela/Petruzelka, Luboš/Eniu, Alexandru/Nisenbaum, Bella/Dank, Magdalena/Anghel, Rodica/Messinger, Diethelm/Brodowicz, Thomas (2016). Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 17 (9), 1230–1239. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30154-1).
- Zimmerman, Brittney S./Seidman, Danielle/Cascetta, Krystal P./Ru, Meng/Moshier, Erin/Tiersten, Amy (2021). Prognostic Factors and Survival Outcomes among Patients with Breast Cancer and Brain Metastases at Diagnosis: A National Cancer Database Analysis. *Oncology* 99 (5), 280–291. <https://doi.org/10.1159/000512212>.
- Zindler, Jaap D./Rodrigues, George/Haasbeek, Cornelis J. A./Haan, Patricia F. de/Meijer, Otto W. M./Slotman, Ben J./Lagerwaard, Frank J. (2013). The clinical utility of prognostic scoring systems in patients with brain metastases treated with radiosurgery. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 106 (3), 370–374. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.01.015>.

8 Danksagung

Mein besonderer und vorderster Dank gilt zum einen [REDACTED] für die Überlassung des Themas und die überaus angenehme Beratung, Unterstützung und Motivation und zum anderen [REDACTED], die mir jederzeit bei allen Fragen und aller Organisation freundlich und hilfreich zur Seite stand. Ich bin sehr froh, durch zwei so freundliche und zuverlässige Menschen betreut worden zu sein.

Ein großer Dank gilt allen Patientinnen, die ihr Einverständnis und Vertrauen zur Erhebung Ihrer Krankengeschichte zum wissenschaftlichen Zweck gegeben haben, wodurch diese Arbeit und auch der weitere medizinische Fortschritt auf diesem Gebiet ermöglicht wurde und wird.

Zudem möchte ich [REDACTED] für die Unterstützung bezüglich der Statistik und die hilfreiche Beratung herzlich danken.

Des Weiteren gilt ein großer Dank meiner Mutter und meinem Freund für die sorgfältigen Korrekturen und zuletzt auch meinen Freundinnen für alle (moralische) Unterstützung und Begleitung.