

DIPLOMARBEIT

Therapieergebnisse und prognostische Faktoren nach palliativer Strahlentherapie von cerebralen Metastasen bei Mammakarzinompatientinnen

eingereicht von

Eva-Maria Wöß

16.04.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an

der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Tanja Langsenlehner

Priv. Doz. Dr. Uwe Langsenlehner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei allen Menschen bedanken, die mich beim Verfassen dieser Arbeit und während meiner Studienzeit unterstützt und begleitet haben.

Auf universitärer Seite gilt mein besonderer Dank Frau Assoz. Prof. Dr. Tanja Langsenlehner, die mich stets kompetent und freundlich unterstützt hat. Ich konnte mich immer mit Fragen und Problemen an sie wenden - danke für die ausgezeichnete Betreuung!

Zudem gilt mein Dank Herrn Priv. Doz. Dr. Uwe Langsenlehner, der sich als Zweitbetreuer zur Verfügung stellte.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Sekretärinnen der Universitätsklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie für ihre tatkräftige Mitarbeit bei der Suche nach den Krankenakten im Archiv.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich in allen Belangen vorbehaltlos unterstützt haben. Danke für eure Geduld, eure moralische Unterstützung und euren Glauben an mich.

Zusammenfassung

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau und es ist die zweithäufigste Ursache für Hirnmetastasen. Ziel dieser Studie war, die Behandlungsergebnisse nach palliativer Strahlentherapie der Hirnmetastasen bei Mammakarzinompatientinnen zu evaluieren, sowie potentielle prognostische Faktoren zu untersuchen.

Methoden: In die Studie wurden 128 Mammakarzinompatientinnen mit cerebralen Metastasen, die in der Zeit von 2000 bis 2010 eine palliative Ganzhirnbestrahlung erhielten, eingeschlossen.

Ergebnisse: Im untersuchten Kollektiv betrug die mediane Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten von Hirnmetastasen 43 Monate. In der Analyse zeigte sich, dass die Zeit bis zur cerebralen Metastasierung signifikant durch klinische sowie therapie- und tumorspezifische Parameter beeinflusst wurde. Es waren das Alter bei Erstdiagnose, der Lymphknotenbefall sowie therapiespezifische Parameter wie die Gabe von neoadjuvanter oder adjuvanter Chemo- und Hormontherapie signifikant mit der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen assoziiert. Weiters zeigten Charakteristika des Primärtumors wie der Hormonrezeptorstatus, die Lymphgefäßinvasion und das Tumorigradung einen signifikanten Zusammenhang.

Die mediane Überlebenszeit nach der Ganzhirnbestrahlung betrug 3 Monate. In der Analyse zeigte sich die Überlebenszeit signifikant dadurch beeinflusst, ob die Ganzhirnbestrahlung vorzeitig abgebrochen oder pausiert, sowie ob eine weitere Systemtherapie nach der Bestrahlung durchgeführt wurde. Die übrigen klinischen, tumor- und therapiespezifischen Parameter zeigten keinen signifikanten Einfluss.

Schlussfolgerung: Diese signifikanten Charakteristika sollten in prospektiven Studien validiert werden, um so eine Hochrisikopopulation unter den Mammakarzinompatientinnen zu identifizieren und die Entwicklung von Früherkennungsmaßnahmen und adäquaten Behandlungsoptionen zu ermöglichen.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom – Hirnmetastasen – palliative Ganzhirnbestrahlung - Risikofaktoren – Überlebenszeitanalysen

Abstract

Breast cancer is the most common cancer disease in women and is the second leading cause of brain metastases. The aim of this study was to evaluate treatment results after palliative whole brain radiotherapy for brain metastases in breast cancer patients and to analyze potential prognostic factors.

Methods: The study included 128 breast cancer patients with cerebral metastases who had received palliative whole-brain radiation in the period from 2000 to 2010.

Results: The median time between the initial diagnosis and the incidence of brain metastases was 43 months. The analysis indicated that the time period before the occurrence of brain metastases was significantly influenced by clinical, treatment and tumor-specific parameters. The patient's age at diagnosis, the lymph node status, and therapy-specific parameters (such as the administration of preoperative chemo-, immuno- or hormonotherapy, adjuvant chemotherapy and adjuvant hormonotherapy) were significantly associated with the time to the occurrence of brain metastases. Furthermore characteristics of the primary tumor, such as hormone receptor status, lymph vessel invasion and tumor grade, significantly influenced the time to the development of brain metastases.

The median survival time after whole-brain radiation was 3 months. The survival time was significantly influenced by whether the whole-brain radiation was aborted or paused and whether or not a further systemic therapy was given after radiation. The other investigated clinical and tumor-specific parameters showed no significant effect.

Conclusion: These significant characteristics should be validated in prospective studies in order to identify a high risk population amongst breast cancer patients and to enable early diagnosis and adequate treatment options for brain metastases.

Keywords: Breast Cancer - Brain metastases - Palliative whole-brain radiation - Risk factors - Survival analysis

Inhaltverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
1. EINLEITUNG	1
1.1. EPIDEMIOLOGIE	1
1.2. ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN	2
1.3. HISTOLOGIE	5
1.3.1. <i>Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ)</i>	5
1.3.1.1. Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS).....	5
1.3.1.2. Ductales Carcinoma in situ (DCIS).....	5
1.3.2. <i>Invasive Karzinome</i>	6
1.3.2.1. Invasiv lobuläres Karzinom (ILC).....	6
1.3.2.2. Invasiv ductales Karzinom (IDC)	6
1.3.3. <i>Sonderformen des Mammakarzinoms</i>	7
1.3.3.1. Morbus Paget der Mamille.....	7
1.3.3.2. Inflammatorisches Karzinom	7
1.4. KLASSIFIKATION NACH DEM TNM SYSTEM	8
1.5. LOKALISATION	10
1.6. DIAGNOSTIK	10
1.6.1. <i>nichtinvasive Diagnostik</i>	10
1.6.1.1. Brust-Selbstuntersuchung	10
1.6.1.2. Klinische Brustuntersuchung	10
1.6.1.3. Mammographie.....	11
1.6.1.4. Sonographie	12

1.6.1.5. Magnetresonanztomographie (MRT).....	12
1.6.1.6. Galaktographie	13
1.6.1.7. Mammaszintigraphie	13
1.6.2. <i>Invasive Mammadiagnostik</i>	13
1.6.2.1. Feinnadelaspirationspunktion	13
1.6.2.2. Stanzbiopsie	14
1.6.2.3. Vakuumbiopsie	14
1.7. SYMPTOME UND KLINIK	14
1.8. THERAPIE DES MAMMAKARZINOMS	15
1.8.1. <i>Chirurgie</i>	15
1.8.1.1. BET	16
1.8.1.2. Mastektomie	16
1.8.1.3. Chirurgie der Lymphknoten	17
1.8.2. <i>Radiotherapie</i>	17
1.8.2.1. Neoadjuvant	18
1.8.2.2. Adjuvant.....	18
1.8.3. <i>Systemische Therapie</i>	19
1.8.3.1. Chemotherapie	19
1.8.3.2. Antikörpertherapie	20
1.8.3.3. Endokrine Therapie	21
1.9. METASTASIERUNG	21
1.9.1. <i>Lymphogene Ausbreitung</i>	21
1.9.2. <i>Hämatogene Ausbreitung</i>	22
1.10. PROGNOSE	22
1.10.1. <i>Tumorgröße des Primärtumors</i>	22
1.10.2. <i>Anzahl tumorbefallener Lymphknoten</i>	23
1.10.3. <i>Grading</i>	23
1.10.4. <i>Steroidhormonrezeptorstatus</i>	24
1.10.5. <i>HER2 Status</i>	25
1.10.6. <i>Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie</i>	25
1.10.7. <i>Alter der Patientin</i>	26
1.10.8. <i>Moderne Prognosefaktoren</i>	26
1.11. CEREBRALE METASTASEN	26
1.12. THERAPIE DER CEREBRALEN METASTASEN	28

1.12.1.	<i>Allgemeine symptomatische Therapie</i>	28
1.12.1.1.	Kortikosteroidtherapie	28
1.12.1.2.	Antikonvulsiva Therapie	29
1.12.2.	<i>Operative Verfahren</i>	30
1.12.3.	<i>Radiochirurgie</i>	31
1.12.4.	<i>Konventionelle Strahlentherapie</i>	31
1.12.5.	<i>Chemotherapie und Antikörpertherapie</i>	33
1.13.	PROGNOSEFAKTOREN UND ÜBERLEBENS RATEN	35
2.	MATERIAL UND METHODEN	38
2.1.	ZIELSETZUNG	38
2.2.	STUDIENAUFBAU	38
2.3.	PATIENTENKOLLEKTIV	38
2.4.	DATENERHEBUNG	39
2.5.	STATISTISCHE AUSWERTUNG	39
2.6.	DATENSCHUTZ	41
3.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	42
3.1.	STUDIENKOLLEKTIV	42
3.1.1.	<i>Altersverteilung</i>	42
3.1.2.	<i>Verteilung der tumorspezifischen Charakteristika</i>	43
3.1.3.	<i>Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika bezüglich Mamma</i>	44
3.1.4.	<i>Verteilung der Metastasierung</i>	46
3.1.5.	<i>Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika bezüglich Gehirnmetastasen</i>	46
3.2.	ZEITANALYSEN	48
3.3.	ANALYSE DER RISIKOFAKTOREN	49
3.3.1.	<i>Verteilung der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen</i>	49
3.3.1.1.	Alter bei Erstdiagnose	49
3.3.1.2.	Lymphgefäßinvasion	49
3.3.1.3.	Östrogenrezeptorstatus	50
3.3.1.4.	Progesteronrezeptorstatus	51
3.3.1.5.	Lymphknotenstatus	52
3.3.1.6.	Grading	53

3.3.1.7. Neoadjuvante Chemo-, Immun- oder Hormontherapie	54
3.3.1.8. Adjuvante Chemotherapie	55
3.3.1.9. Adjuvante Hormontherapie	55
3.3.1.10. Ergänzungen	56
3.3.2. <i>Verteilung der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben nach einer Ganzhirnbestrahlung</i>	57
3.3.2.1. Erhalt einer Systemtherapie	57
3.3.2.2. Abbruch oder Pause der Ganzhirnbestrahlung.....	58
3.3.2.3. Ergänzungen	59
4. SCHLUSSFOLGERUNG	61
5. LITERATURVERZEICHNIS	63

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AT	Ataxia Teleangiectatica
BET	Brust erhaltende Therapie
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
BRCA	Breast Cancer
c-erbB2	cellular avian erythroblastosis homologue B2
CISH	Chromogen in situ Hybridisierung
CT	Computertomographie
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
EGF	Epidermal growth factor
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon
GPA	Graded Prognostic Assessement
Gy	Gray
HER2	Human epidermal growth factor 2
IDC	Invasiv ductales Karzinom
ILC	Invasiv lobuläres Karzinom
KPS	Karnofsky performance status scale
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MRT	Magnetresonanztomographie
PR	Progesteronrezeptor
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TDLE	Terminale duktolobuläre Einheit
UICC	Union International Contre le Cancer
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der weiblichen Brust im Zeitverlauf (2)	2
Abbildung 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (20).....	9
Abbildung 3: BI-RADS Klassifikation (26).....	11
Abbildung 4: Beziehung zwischen Tumorgrad und Überleben (60).....	24
Abbildung 5: Voraussetzungen / Indikationen für offene Metastasen Chirurgie am Gehirn (71)	30
Abbildung 6: Algorithmus für das therapeutische Vorgehen bei Hirnmetastasen solider Tumoren (70)	34
Abbildung 7: RPA-Klassifikation (84).....	35
Abbildung 8: Mammakarzinom-Subtypen und prognostischer Index bei Hirnmetastasen (70)	36
Abbildung 9: Mammakarzinom-Subtypen und medianes Überleben (Monate) mit Hirnmetastasen (70)	36
Abbildung 10: Boxplot der Altersverteilung (Alter in Jahren)	42
Abbildung 11: Verteilung lebend – tot.....	48
Abbildung 12: Verteilung der Lymphgefäßinvasion	50
Abbildung 13: Verteilung der Östrogenrezeptorstatus	50
Abbildung 14: Verteilung der Progesteronrezeptorstatus	51
Abbildung 15: Verteilung des Lymphknotenstatus	52
Abbildung 16: Verteilung des Tumorgrades	53
Abbildung 17: Verteilung der neoadjuvanten Chemo/Immun/Hormontherapie	54
Abbildung 18: Verteilung der adjuvanten Chemotherapie	55
Abbildung 19: Verteilung der adjuvanten Hormontherapie	56
Abbildung 20: Verteilung der Verabreichung einer Systemtherapie nach der Ganzhirnbestrahlung	57
Abbildung 21: Verteilung von Abbruch oder Pause der Ganzhirnbestrahlung	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung und Verteilung der tumorspezifischen Charakteristika	44
Tabelle 2: Auflistung und Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika (Mamma)	45
Tabelle 3: Auflistung und Verteilung der Metastasierung	46
Tabelle 4: Auflistung und Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika (Gehirn)	47
Tabelle 5: Auflistung der nicht signifikanten Faktoren mit p-Wert und HR.....	56
Tabelle 6: Auflistung der nicht signifikanten Faktoren mit p-Wert und HR.....	59

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Das Mammakarzinom stellt sowohl in Österreich als auch weltweit die häufigste maligne Neoplasie des weiblichen Geschlechts dar. Die Inzidenz, also die Anzahl der Neuerkrankungen, beträgt in Österreich ca. 5000 pro Jahr. Damit hat das Mammakarzinom mit 28 % hierzulande den größten Anteil an allen Krebserkrankungen. Weltweit beträgt die Inzidenz 1,38 Millionen, was 23 % der gesamten Krebserkrankungen entspricht. Somit stellt das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau dar. In den Industrienationen ist die Anzahl an Brustkrebsneuerkrankungen zwei- bis fünfmal höher als in den Entwicklungsländern (1,2).

Etwa jede achte bis zehnte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren (3,4). Die Anzahl der Neuerkrankungen ist altersabhängig, das heißt je älter eine Frau wird, desto höher ist die Erkrankungshäufigkeit. So treten in der zweiten Lebensdekade nur vereinzelt Fälle von Brustkrebs auf, dann steigt die Inzidenz stetig an und die Altersklasse der 55- bis 64-Jährigen zeigt die höchste Inzidenzrate. 50 % der Neuerkrankungen treten vor dem 63. Lebensjahr auf (3-5).

Die Inzidenz hat in den letzten Jahren stetig zugenommen, was vor allem durch vermehrte Screeningprogramme, aber auch durch Veränderungen der Risikofaktoren erklärt werden kann (1).

Während die Inzidenz in den letzten Jahren angestiegen ist, ist die Mortalität gesunken (siehe Abbildung 1). Eine mögliche Ursache für den Rückgang der Mortalität könnten die neuen diagnostischen Möglichkeiten sein, um Brustkrebs frühzeitig zu erkennen und dadurch besser behandeln zu können. Die besseren Früherkennungs- aber auch die besseren Behandlungsmethoden haben zu einem verbesserten Überleben geführt (1,6,7). Das Mammakarzinom ist bei Frauen die häufigste Todesursache innerhalb aller Krebserkrankungen. Auf alle Todesursachen bezogen, stellt das Mammakarzinom die fünfthäufigste Todesursache bei Frauen dar. In Österreich versterben jährlich rund 1600 Frauen daran (2,7,8).

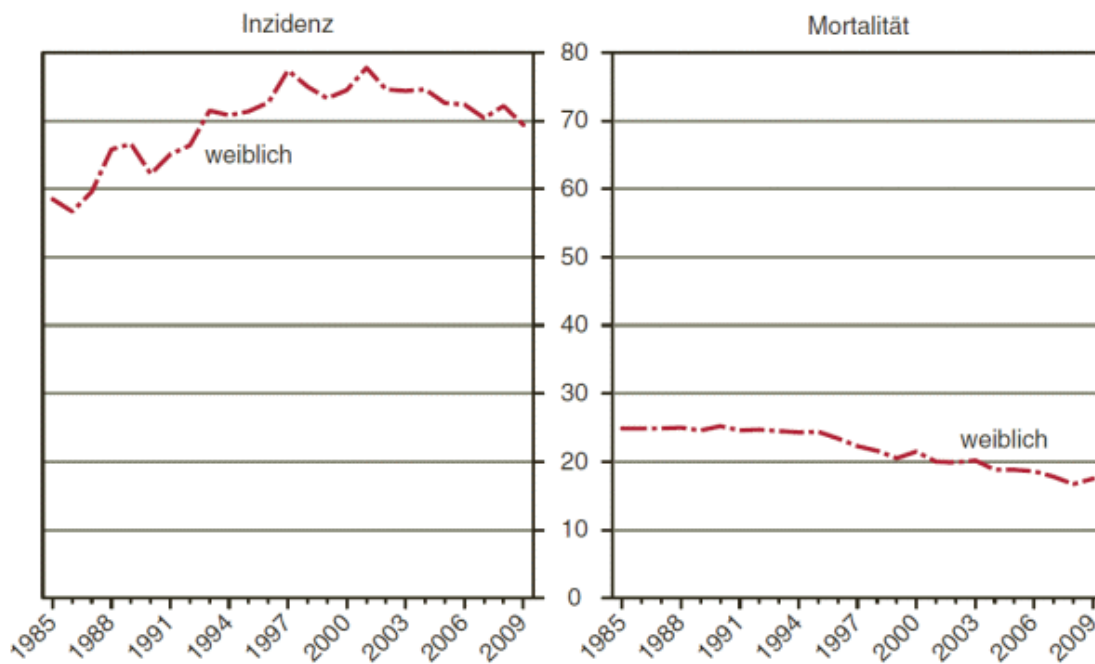


Abbildung 1: Bösartige Neubildungen der weiblichen Brust im Zeitverlauf (2)

1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Pathogenese des Mammakarzinoms ist noch nicht vollständig geklärt, man vermutet jedoch ein multifaktorielles Geschehen.

Folgende unterschiedliche Faktoren können das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln, erhöhen:

Alter: Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko an. In der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen ist das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln 17-mal größer, als für die Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen. Das höchste Risiko liegt zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr (9)

Menstruationsanamnese: Es besteht ein erhöhtes Risiko bei früher Menarche (vor dem 12. Lebensjahr) und bei später Menopause (nach dem 55. Lebensjahr), was einen längeren Östrogeneinfluss bedeutet (10)

Graviditätsanamnese: Das Mammakarzinomrisiko für die Mutter steigt um das Zwei- bis Dreifache, wenn sie bei der Geburt des ersten Kindes über 35 Jahre alt ist. Generell haben auch Nullipara ein erhöhtes Risiko (11). Hingegen ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken um 60 % niedriger, wenn die erste ausgetragene Schwangerschaft vor dem 18. Lebensjahr war. Nach jeder Schwangerschaft steigt

das Brustkrebsrisiko kurzzeitig an, dann sinkt es jedoch wieder unterhalb des Risikos von Nullipara (6).

Ernährung: Adipositas, vor allem in der Postmenopause ist ein Risikofaktor auf Grund der Östrogensynthese im Depotfett (10). Es besteht ein Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Auftreten von hormonsensitiven Tumoren, vor allem bei Frauen in der Postmenopause. Das Risiko steigt proportional mit dem BMI (Body Mass Index), aber in der Prämenopause haben übergewichtige Frauen kein erhöhtes Risiko. Durch die im Fettgewebe vorhandene Aromatase wird bei übergewichtigen Frauen vermehrt Östradiol gebildet, was zu einer Erhöhung des Mamma- und des Endometriumkarzinomrisikos führt (12).

Familiäre Belastung: Hat eine Frau eine Verwandte ersten Grades (Mutter, Schwester oder Tochter), die vor dem 35. Lebensjahr an einem Mammakarzinom erkrankt ist, erhöht sich das Risiko für sie um 1,2 bis 3 % selbst an einem Mammakarzinom zu erkranken (11).

Vererbung: In 5 bis 10 % der Fälle ist das Mammakarzinom genetisch bedingt und 90 bis 95 % entstehen sporadisch. Hierfür ist eine Keimbahnmutation bestimmter Gene verantwortlich, wobei bei über 50 % eine Mutation des BRCA 1/2 Gens vorliegt. Das BRCA 1 Gen ist auf dem Chromosom 17 (17q21) lokalisiert und das BRCA 2 Gen am Chromosom 13 (13q12-13). Diese beiden Gene sind sogenannte Tumorsuppressorgene, welche bei der DNA-Reparatur eine wichtige Rolle spielen (6,10). Frauen mit einer Mutation im BRCA 1 erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % bis zum 70. Lebensjahr an einem Mammakarzinom. Das Risiko für BRCA 2 Mutationsträgerinnen liegt bei 70 %. Zusätzlich besteht bei dieser Mutation noch ein erhöhtes Risiko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln (mit BRCA 1 bis zu 40 % und bei BRCA 2 bis zu 70 %) (11).

Weiters ist auch das Tumorsuppressorgen p53 an der Vererbung des Mammakarzinoms beteiligt. Liegt eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens p53 vor, kann es zu einer erhöhten familiären Häufung von Mammakarzinomen, Hirntumoren, Leukämien und Sarkomen kommen (sog. Li-Fraumeni Syndrom). Bei diesem Syndrom treten die Karzinomfälle vor allem schon in jungem Alter auf (6). Auch Mutationen im PTEN (Phosphatase and Tensin homolog) Gen mit einer Mutation am Chromosom 10q23 oder Mutation am AT (Ataxia Teleangiectatica) Gen

am Chromosom 11q22 können mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko einhergehen (10).

Veränderungen an der Brust: Das Auftreten einer ductalen Hyperplasie, einer sklerosierenden Adenose oder radiären Narbe erhöhen das Risiko für ein invasives Karzinom um das 1,5 bis 4,5-fache. Zusätzlich geht das Carcinoma in situ mit einem erhöhten Risiko einher. Beim Vorliegen eines lobulären oder ductalen Carcinoma in situ beträgt das relative Risiko 12 % (11).

Hormonsubstitution: Die Gabe von Hormonen in der Menopause stellt nach neueren Untersuchungen ein Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms dar. Dabei steigt das relative Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken um 1,2 %, wenn eine Hormonersatztherapie mit Östrogen und Gestagen durchgeführt wird. Kommt allerdings nur Östrogen zum Einsatz, besteht kein erhöhtes Risiko. Somit ist das Gestagen das bestimmende Hormon, das ein erhöhtes Risiko aufweist (13).

Ionisierende Strahlung: Eine erhöhte Exposition an ionisierender Strahlung (zum Beispiel beim Einsatz diagnostischer Mittel, Strahlentherapie oder durch nukleare Explosionen) kann das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken ebenfalls erhöhen. Besonders ungünstig ist eine Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr da vor allem hier die Brustentwicklung stattfindet (14,15).

Rauchen: Laut einer neuen Studie ist auch der Nikotinkonsum mit einem erhöhten Auftreten von Mammakarzinomen assoziiert. Aktives Rauchen, vor allem in der Zeit vor der Menopause und speziell in der Zeit vor der Geburt des ersten Kindes, stellt ein erhöhtes Risiko dar. Es konnte auch gezeigt werden, dass Passivrauchen nicht mit einem erhöhten Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, einhergeht (16).

Alkohol: Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und dem Auftreten von Brustkrebs. Das Risiko hängt linear mit der täglich zugeführten Menge an Alkohol zusammen. Dabei ist nicht die Art des alkoholischen Getränkes entscheidend, sondern nur der reine Alkoholgehalt (15).

1.3. Histologie

1.3.1. Nichtinvasive Karzinome (Carcinoma in situ)

1.3.1.1. Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Diese Form tritt zu 1 bis 2 % innerhalb aller Mammakarzinome auf (innerhalb der nicht invasiven Karzinome macht es nur 5 % aus) und kommt vor allem bei Frauen in der 5. Lebensdekade vor. Es kommt zu einer neoplastischen Proliferation monomorpher Tumorzellen (Azinuszellen) innerhalb eines Drüsenläppchens, welche noch durch eine intakte Basalmembran (und fakultativ auch von Myoepithelzellen) begrenzt sind. Das LCIS stammt von den Zellen der terminalen duktolobulären Einheit ab, die über Zwischenstufen (atypische lobuläre Hyperplasie) entsteht. Diese atypische lobuläre Hyperplasie erkennt man durch eine geringe Auftreibung der Azini, wobei das Lumen noch frei von den Tumorzellen ist. Bei Fortschreiten der Erkrankung füllen die Tumorzellen die Azini vollständig aus und es kommt zu einer Vergrößerung der Lappchengrundfläche, wobei gleichzeitig das umkleidende Gewebe verdrängt wird. Da aber die Tumorzellen immer von einer Basalmembran umgeben sind (manchmal sind sie zusätzlich auch noch von Myoepithelzellen umrandet), bleibt die Lappchenstruktur erhalten. Das LCIS tritt zu 30 bis 40 % bilateral auf und ist auch häufig multizentrisch (10,11).

1.3.1.2. Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Das DCIS weist eine Häufigkeit von 5 bis 30 % aller Mammakarzinome auf und ist unter den nicht invasiven Karzinomen mit 95 % das häufigste. Es kommt vor allem bei Frauen in der 6. Lebensdekade vor. Am Anfang entwickelt sich aus dem Drüsenepithel der TDLE (terminale ductolobuläre Einheit) eine atypische ductale Hyperplasie. Dabei kleiden die transformierten atypischen Zellen das betroffene Milchgangsegment tapetenförmig aus. Diese sind durch eine intakte Basalmembran der Milchgänge noch begrenzt und können somit noch nicht metastasieren. Im weiteren Verlauf breiten sich die Tumorzellen entlang des Drüsenbaumes innerhalb eines Lappens und der TDLE aus. Später können sich die Tumorzellen auch über Kurzschlüsse von Ausführungsgängen ausbreiten und so auch benachbarte Lappchen befallen oder bis in das Epithel der Mamille vordringen. Es ist zu 10 % multizentrisch und weist zu 10 % ein multifokales Wachstum auf (10,11).

1.3.2. Invasive Karzinome

Bei Fortschreiten der In-situ-Karzinome können sich daraus invasive Karzinome entwickeln. Diese kann man grob in zwei Untertypen einteilen

- Invasiv lobuläres Karzinom (macht 10 bis 12 % der Mammakarzinome aus)
- Invasiv ductales Karzinom (macht 80 % der Mammakarzinome aus)

1.3.2.1. *Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)*

Das ILC wächst oft multizentrisch und ist von der Umgebung nur schwer abzugrenzen. Makroskopisch ist das Karzinom zwischen 2 und 5 cm groß. Auf Grund einer Mutation im E-Cadherin-Gen kommt es zu einem Verlust von Adhäsionsmolekülen, weshalb die Tumorzellen einzeln im Brustgewebe liegen und ein dissoziiertes Wachstum aufweisen. Dabei kann man morphologisch zwischen einem Gänsemarschmuster und einem Schießscheibenmuster unterscheiden.

Beim Gänsemarschmuster liegen die Tumorzellen im Stroma einreihig hintereinander und beim Schießscheibenmuster liegen sie kreisförmig um die Ausführungsgänge herum. Manchmal kann das ILC auch als solider Tumor oder als mikrotubuläre Formation vorkommen (10,11).

1.3.2.2. *Invasiv ductales Karzinom (IDC)*

In 80 % der Fälle kann man die invasiv ductalen Karzinome der Kategorie – nicht weiter spezifizierbar (not otherwise specified) - zuordnen. In diese Kategorie fallen Tumore, die keine speziellen histologischen Merkmale aufweisen. Histologisch sind sie durch kohäsiv wachsende Tumorkomplexe, die eine unterschiedliche glanduläre Differenzierung aufweisen, charakterisiert. Die Tumorzellen können histologisch Drüsenschläuche nachahmen, oder nur mehr solide Zellbalken bilden.

Makroskopisch sieht man einen grau-weißen Tumor, der meist unregelmäßig begrenzt ist und Ausläufer in das umliegende Fettgewebe bildet.

In seltenen Fällen kann man das IDC noch weiter spezifizieren und in weitere Subtypen einteilen. Diese Sonderformen kommen vor allem bei Frauen in der Postmenopause vor und haben durch ein langsameres Wachstum eine bessere Prognose. Folgende Sonderformen kommen vor:

- **Medulläres Karzinom:** Das medulläre Karzinom imponiert als markiger, weicher Knoten, der von seiner Umgebung scharf abgegrenzt ist. Die

Tumorzellen produzieren nur wenig Stroma, das von Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert ist.

- **Tubuläres Karzinom:** Das tubuläre Karzinom liegt meist als Knoten vor, der kleiner als 1 cm ist. Die neoplastischen Drüsenschläuche weisen eine hohe Ausreifung auf. Meist sind Frauen im vierten Lebensjahrzehnt davon betroffen.
- **Papilläres Karzinom:** Makroskopisch sieht man einen weichen, bröckeligen Tumor, mit papillärem Wachstum.
- **Muzinöses Karzinom:** Die Tumorzellen des muzinösen Karzinoms produzieren sehr viel Schleim, was man sogar makroskopisch durch eine gallertige Schnittfläche erkennen kann. Die Tumorzellen geben den Schleim in den Extrazellulärraum ab, wodurch Schleimseen entstehen (10,11).

1.3.3. Sonderformen des Mammakarzinoms

1.3.3.1. *Morbus Paget der Mamille*

Der Morbus Paget ist eine sehr seltene Form des Mammakarzinoms, der nur zu 1% vorkommt. Dabei kommt es zu einer Infiltration der Mamille oder der Areola durch Tumorzellen. In den meisten Fällen liegt ein ductales Carcinoma in situ vor, das sich intradermal in die Epidermis der Mamille ausbreitet, im Sinne einer metastatischen Ausbreitung. In seltenen Fällen liegt gleichzeitig ein invasives Karzinom vor. Makroskopisch macht sich der Morbus Paget durch ein nässendes Ekzem der Mamille oder Areola bemerkbar, im weiteren Verlauf kann es auch zu Erosionen und Verkrustungen kommen. Bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen kann man einen Mamillentumor tasten (10,11).

1.3.3.2. *Inflammatorisches Karzinom*

Eine Sonderform stellt das **inflammatorische** Karzinom – auch Carcinoma erysipeloides dar. In 1 bis 4 % der Brustkrebsfälle kann sich ein invasives Karzinom auch als inflammatorisches Karzinom darstellen. Aus histopathologischer Sicht handelt es sich nicht um eine eigene Entität sondern um eine klinische Verlaufsform des Mammakarzinoms. Dabei kommt es zu einer diffusen Stromametastasierung eines Primärtumors, der meist ein niedrig differenziertes ductales Karzinom ist. Zusätzlich infiltrieren die Tumorzellen auch die kutanen und subkutanen Lymphgefäße und es kommt zu einer Lymphangiosis carcinomatosa. Wenn die Lymphgefäße mit Karzinomzellen prall gefüllt sind, staut sich die Lymphe, wodurch ein kutanes, interstitielles Ödem entsteht. Das inflammatorische Karzinom präsentiert

sich als diffus gerötete Brust, ohne Überwärmung, ohne Druckschmerz und ohne Entzündungsinfiltrat. Es kommt zum sogenannten „Peau d'orange Phänomen“. Differentialdiagnostisch muss man an eine Mastitis denken, wobei sich die Differenzierung oft schwer gestaltet, da der Primärtumor durch das starke Ödem und die Induration der Haut oft nicht getastet werden kann. Oft lässt er sich mammographisch nicht eindeutig darstellen (17,18).

1.4. Klassifikation nach dem TNM System

Klinisch wird das Stadium des Mammakarzinoms nach der TNM Klassifikation eingeteilt. Diese Klassifikation stammt von der UICC (Union International Contre le Cancer) und wurde erstmals 1959 veröffentlicht.

Das Stadium des Mammakarzinoms wird an Hand folgender 3 Kriterien beurteilt und eingeteilt:

T (Primärtumor) – Größe und Ausdehnung des Primärtumors

N (Noduli) – Tumorbefall der regionalen Lymphknoten

M (Metastasen) – Nachweis von hämatogenen Fernmetastasen

Dabei kann man eine klinische Klassifikation (abgekürzt als cTNM) von einer pathologischen (postoperativen) Klassifikation (abgekürzt als pTNM) unterscheiden, je nachdem, mit welcher Methode die Ausdehnung des Primärtumors bestimmt wurde. Weiters wird nach einer neoadjuvanten Therapie des Tumors das Präfix „y“ verwendet. Wenn nach einem krankheitsfreien Intervall wieder Rezidive auftreten, wird dies in der Klassifikation durch das Präfix „r“ dargestellt (11).

Bei multiplen Tumoren in der ipsilateralen Brust (mindestens 2), die schon makroskopisch erkennbar sind, werden bei der TNM Klassifikation durch das Suffix (m) angegeben. Dabei wird dann die pT Kategorie nach dem größten der Tumore eingeteilt (19).

Sobald der Tumor die Haut oder die Brustwand infiltriert, wird er in die Kategorie T4 eingeteilt. Dabei zählt nur die Infiltration der Haut bzw. Brustwand und nicht die Größe des Tumors. Unter Befall der Brustwand wird die Infiltration von Rippen mit/ohne Infiltration der Interkostalmuskulatur und/oder des vorderen Serratusmuskels bezeichnet. Wenn aber nur die Pectoralismuskulatur befallen ist,

zählt dies nicht dazu. Bei der N Kategorie werden mindestens 6 Lymphknoten aus der Axilla untersucht (19).

Die TNM Klassifikation ist zusammen mit der histologischen Beurteilung und der Tumorbiologie ein wichtiger Bestandteil für die Abschätzung der Prognose und die Therapieentscheidung beim Mammakarzinom (19).

Anhand der TNM Klassifikation kann dann das Mammakarzinom in ein Stadium (1-5) nach der UICC eingeteilt werden. Diese Stadieneinteilung wurde früher in Europa häufig verwendet, aber heutzutage kommt eigentlich nur mehr die TNM Klassifikation zur Anwendung (siehe Abbildung 2) (20).

TABELLE	
T-Klassifikation	N-Klassifikation
TX	pNX
Primärtumor kann nicht untersucht werden	Lokoregionäre Lymphknoten lassen sich nicht beurteilen
T0	pN0
Kein Anhalt für Primärtumor	Keine Metastasen in den Lymphknoten nachweisbar
Tis	pN1
Carcinoma in situ	Metastasen in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder in Mammaria-interna-Lymphknoten
- Tis (DCIS)	- pN1mic
<i>duktales Carcinoma in situ</i>	<i>Mikrometastase 0,2–2,0 mm</i>
- Tis (LCIS)	- pN1a
<i>lobuläres Carcinoma in situ</i>	<i>Metastasen in 1–3 axillären Lymphknoten, davon eine > 2 cm</i>
- Tis (Paget)	- pN1b
<i>M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor</i>	<i>mikroskopischer Tumorbefall eines Mammaria-interna-Lymphknotens</i>
T1	- pN1c
Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser	<i>Vorliegen von N1a und N1b</i>
- T1mic	pN2
<i>Tumor 0,1 cm</i>	Metastasen in den 4–9 axillären Lymphknoten oder klinisch auffälliger Mammaria-interna-Lymphknoten
- T1a	- pN2a
<i>> 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser</i>	<i>Metastasen in 4–9 Lymphknoten, davon eine > 2 cm klinisch auffälliger Mammaria-interna-Lymphknoten (ohne axilläre Lymphknotenmetastase)</i>
- T1b	- pN2b
<i>> 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser</i>	pN3
- T1c	Metastasen in ≥ 10 axillären oder in ipsilateralen infraklavikulären oder in Mammaria-interna- und axillären oder in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<i>> 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser</i>	- pN3a
T2	<i>Metastasen in ≥ 10 axillären oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten</i>
Tumor > 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser	- pN3b
T3	<i>Metastasen in Mammaria-interna- und axillären Lymphknoten</i>
Tumor > 5 cm im größten Durchmesser	- pN3c
T4	<i>Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten</i>
Tumor jeder Größe mit Befall von Thoraxwand oder Haut, wie beschrieben T4a–T4d	
- T4a	
<i>Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratus-Muskel, jedoch nicht die Pectoralis-Muskulatur)</i>	
- T4b	
<i>Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut</i>	
- T4c	
<i>Vorliegen von T4a und T4b</i>	
- T4d	
<i>inflammatorisches Karzinom</i>	
M-Klassifikation	
MX	Nicht beurteilbar
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen

Abbildung 2: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (20)

1.5. Lokalisation

Die Brust wird in 4 Quadranten eingeteilt, wobei der Mamille ein eigener Bereich zugeordnet wird. Am häufigsten kommen Tumore im oberen äußeren Quadranten vor – zu etwa 45 %, zu etwa 15 % im inneren oberen Quadranten, zu etwa 10 % im unteren äußeren und nur zu etwa 5 % im unteren inneren Quadranten. In der Brustmitte sowie auch retromamillär kommt es zu 25 % vor (21).

1.6. Diagnostik

1.6.1. nichtinvasive Diagnostik

1.6.1.1. *Brust-Selbstuntersuchung*

Die Brust-Selbstuntersuchung stellt eine wichtige Methode dar, um Tumore frühzeitig zu diagnostizieren. Einmal im Monat sollten Frauen ihre Brüste selbst untersuchen, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Am besten ist es, die Untersuchung in der zweiten Zykluswoche durchzuführen, da hier das Brustgewebe nicht besonders verdichtet sondern noch weich ist, und so Tumore leichter getastet werden können. In der zweiten Zyklushälfte verdichtet sich das Brustgewebe unter der Einwirkung von Gestagen. (6). Obwohl heutzutage 80 % der Mammakarzinome primär von der Frau selbst entdeckt werden (22), ist die Selbstuntersuchung alleine keine geeignete Methode zur Früherkennung und senkt auch nicht die Mortalität. Die Sinnhaftigkeit der Selbstuntersuchung wird kontrovers diskutiert und eine Studie besagt sogar, dass durch die Selbstuntersuchung mehr Nachteile als Vorteile für die Frau entstehen. So steigt durch die monatliche Selbstuntersuchung die Rate von Biopsien mit benignem Ergebnis an, Frauen konsultieren häufiger Ärzte bei unklarem Tastbefund und es kommt zu einer erhöhten psychischen Belastung (23). Die Selbstuntersuchung führt zwar nicht zu einer Senkung der Brustkrebsmortalität, aber es führt zu einer Sensibilisierung der Frauen für die Wichtigkeit der Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen, wie zum Beispiel regelmäßige Mammographien (21).

1.6.1.2. *Klinische Brustuntersuchung*

So wie die Selbstuntersuchung soll auch die klinische Brustuntersuchung vom Arzt am besten in der 2. Zyklushälfte erfolgen. Bei der klinischen Untersuchung erfolgt eine Inspektion sowie Palpation der gesamten Brustdrüse. Unter anderem soll ein Seitenvergleich der beiden Brüste vorgenommen und auf sonstige pathologische

Veränderungen geachtet werden. Eine Verhärtung wird nach Größe, Konsistenz, Form, Abgrenzbarkeit zur Haut und Unterlage sowie Schmerzhaftigkeit dokumentiert und bei Malignitätsverdacht werden weitere diagnostische Maßnahmen veranlasst. Die Palpation der Mamma ist deshalb wichtig, da 10-15 % der Malignome durch die Mammographie nicht entdeckt, sondern nur getastet werden können (21,24).

1.6.1.3. Mammographie

Die Mammographie ist heutzutage noch immer der Goldstandard unter den Untersuchungen der Brust. Sie ist eine Röntgenuntersuchung und wird als Basis in der Diagnostik und Früherkennung von Brustkrebs eingesetzt. Die Mammographie soll am besten kurz nach der Menstruation erfolgen, da zu diesem Zeitpunkt das Brustgewebe am wenigsten verdichtet ist. Dies stellt auch ein Problem bei Frauen, die Hormonpräparate (vor allem der Gestagenanteil) einnehmen, dar. Dadurch ist häufig das Brustgewebe stärker verdichtet und die Beurteilbarkeit der Mammographie herabgesetzt (24). Die Brust wird bei der Mammographie so viel wie möglich komprimiert (am besten mit einer Kraft von mindestens 8 Newton), um Überlagerungen des Gewebes zu reduzieren und eine hohe Bildqualität zu bekommen. Es werden beide Mammae in mindestens 2 Ebenen (cranio-caudal und medio-lateral) geröntgt. Bei der Aufnahme sollen der gesamte Drüsenkörper sowie das präpectorale Fettgewebe vollständig abgebildet sein (25). Das American College of Radiology (ACR) führte zur einheitlichen Klassifikation von mammographisch entdeckten Brustveränderungen das BI-RADS System ein. BI-RADS steht für Breast Imaging and Reporting Data System und soll durch die schematisierte Befundung eine bessere Vergleichbarkeit gewährleisten. Wie in Abbildung 3 ersichtlich teilt das BI-RADS System den Befund in 6 Kategorien ein:

Kategorie	BIRADS-Bewertung	Procedere	Karzinomwahrscheinlichkeit (%)
0	Diagnostik nicht komplett	Komplettierung der Diagnostik	keine Aussage möglich
1	kein pathologischer Befund	keine Kontrolle	< 1
2	sicher benigner Befund	keine Kontrolle	< 1
3	wahrscheinlich benigner Befund	Kontrolle in 6 Monaten	1 – 3
4	unklarer, wahrscheinlich maligner Befund	Probeexzision/Biopsie	20 – 30
5	malignomtypischer Befund	Biopsie und adäquate multimodale Therapie	> 90
6	Malignom histologisch gesichert	Therapie	100%

Abbildung 3: BI-RADS Klassifikation (26)

Weiters wird auch die Dichte der Brustdrüse beurteilt und in 4 Kategorien eingeteilt. Je höher die Dichte des Gewebes, das heißt je höher der Drüsenanteil ist, desto schlechter ist die Beurteilbarkeit der Brustdrüse. Am besten lässt sich eine Brust mit ACR I beurteilen, da das Gewebe auf Grund des hohen Fettgehalts gut durchsichtig ist und so maligne Veränderungen leichter entdeckt werden können. So kann zum Beispiel in einer Brust mit ACR I eine suspekte Läsion ab 2 mm erkannt werden (25).

Wichtige Karzinomzeichen in der Mammographie sind:

- Mikrokalzifikationen: Die Tumorzellen werden mit der Zeit nekrotisch und lagern dann Kalk ein, den man in der Mammographie entdecken kann. Karzinomverdächtig sind solche Mikroverkalkungen vor allem dann, wenn sie in Gruppen angeordnet sind. Diese Verkalkungen findet man auch schon beim Carcinoma in situ.
- Sternförmige Verschattungen in Form von so genannten „Krebsfüßen“
- Diffuse Verdichtungen in der Brust oder seltene Rundschatten (21)

Die erste Mammographie (sog. Basismammographie) sollte zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr durchgeführt werden. Im Alter zwischen 40 und 50 sollte alle 2 bis 3 Jahre und im Alter von 50 bis 70 sollte jährlich eine Mammographie durchgeführt werden (21).

1.6.1.4. Sonographie

Die Sonographie der Brust ist eine wichtige Ergänzungsuntersuchung zur Mammographie. Sie wird vor allem zur weiteren Diagnostik bei suspekten Befunden eingesetzt, da durch sie mit hoher Sicherheit Fibroadenome von Karzinomen differenziert werden können (21). Bei jungen Frauen (unter 40 Jahre) kann die Sonographie das diagnostische Mittel der Wahl bei einem suspekten Tastbefund sein, da bei ihnen auf Grund der hohen Brustgewebisdichte die Aussagekraft der Mammographie herabgesetzt ist (21,24).

1.6.1.5. Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der MRT der Mamma werden Schnittbilder des Brustgewebes vor und nach einer Kontrastmittelgabe (Gadolinium) angefertigt. Für eine MRT Untersuchung der Brust werden spezielle Spulen verwendet, die eine Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla erzeugen. Die Untersuchung erfolgt in Bauchlage, wobei beide Brüste gleichzeitig untersucht werden. Der beste Zeitraum für die Durchführung der Untersuchung ist

zwischen dem 7. Und 13. Zyklustag, aufgrund der hormonabhängigen Durchblutung der Brustdrüse (24,27).

Die MRT ist ein hoch sensitives Verfahren für die Diagnostik von invasiven Malignomen, kommt aber auf Grund mangelnder Spezifität nicht als Routineverfahren zum Einsatz. Als Hauptindikation ist das Screening von Hochrisikopatientinnen (BRCA-1- oder BRCA-2-Mutationsträgerinnen) und für ein Staging vor geplanten Operationen, da man mit ihr die Tumorausdehnung besser darstellen kann. Weiters kann sie zur Abklärung von Brustimplantaten oder zur Differenzierung von Narben oder Rezidiven zum Einsatz kommen (24,27).

1.6.1.6. Galaktographie

Die Galaktographie ist eine Röntgenuntersuchung des Milchgangsystems, bei der ein wasserlösliches Kontrastmittel in den Ausführungsgang des dazugehörigen Milchgangsystems injiziert wird. Diese Untersuchung kommt zum Einsatz, wenn eine pathologische Mamillensekretion besteht (28).

1.6.1.7. Mammaszintigraphie

Bei der Mammaszintigraphie wird der Patientin eine radioaktiv markierte Substanz (Technetium-99m-Sestamibi) injiziert, die sich in Abhängigkeit von der Mitochondrienzahl der Zellen bzw. Gewebe anreichert. Die Szintigraphie kommt nur als spezielle Zusatzuntersuchung zum Einsatz (28).

1.6.2. Invasive Mammadiagnostik

Zur weiteren diagnostischen Abklärung von suspekten Befunden in der Brust wird eine Biopsie entnommen. Dazu wird mit Hilfe der Sonographie, Mammographie oder Magnetresonanztomographie die Biopsie gezielt durchgeführt (24). Welche Biopsieart verwendet wird, ist vom Befund abhängig. Bei einer herdförmigen Läsion kommt die Stanzbiopsie und bei asymmetrischen Verdichtungen oder Mikrokalzifikationen die Vakuumbiopsie zum Einsatz (29).

1.6.2.1. Feinnadelaspirationspunktion

Die Feinnadelaspiration ist die älteste invasive Methode, um suspekte Veränderungen genauer zu diagnostizieren. Dabei wird mit einer feinen Nadel (20 bis 25 Gauge) die getastete Veränderung fächerförmig punktiert und die entnommenen Zellen werden zytologisch untersucht. Dabei ist die Rate inadäquater Aspirationen hoch und es kann oft mit der alleinigen Feinnadelaspiration keine Diagnose gestellt werden. Deshalb ist diese fast ganz durch die Stanzbiopsie verdrängt worden (6,30).

1.6.2.2. Stanzbiopsie

Sie gilt als Standardverfahren bei der minimal-invasiven Abklärung suspekter Läsionen. Eine Führungskanüle wird bis an die verdächtige Läsion herangeführt und durch diese wird dann eine Biopsienadel mit hoher Geschwindigkeit ins Gewebe hineingeschossen. Im Gegensatz zur Feinnadelaspiration erhält man genug Gewebematerial, um eine histologische Diagnose zu stellen und auch eine Rezeptoranalyse durchzuführen. Bei tastbaren Knoten werden 3 bis 5 Stanzzyylinder entnommen, bei mammographisch entdeckten Mikroverkalkungen müssen oft bis zu 20 Stanzzyylinder entnommen werden (24,31).

1.6.2.3. Vakuumbiopsie

Bei der Vakuumbiopsie werden je nach Größe der Läsion 12 bis 24 Biopsiezyylinder entnommen. Der Vorteil der Vakuumbiopsie gegenüber der Stanzbiopsie ist, dass durch das Ansaugen des Gewebes ein Ausweichen des Herdes während der Nadelinsertion relativ gering ist. Bei der Vakuumbiopsie wird im Vergleich zur Stanzbiopsie mehr Gewebe entnommen, weshalb eine höhere diagnostische Sicherheit gegeben ist (31-33).

1.7. Symptome und Klinik

Folgende Symptome können auf das Vorliegen eines Mammakarzinoms hinweisen:

- Tastbarer Knoten in der Brust

Je älter die Frau ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein tastbarer Knoten in der Brust ein maligner Tumor ist. Bei unter 20-Jährigen ist es meist ein benignes Fibroadenom und bei Frauen zwischen 20 und 40 Jahren ist der Knoten meist eine Zyste oder ein Fibroadenom (21).

- Unspezifische Schwellung bzw. Ödem der Haut, dadurch kann es zum sogenannten Orangerhautphänomen kommen
- Eine Größenveränderung der Brust und die dadurch bemerkte Asymmetrie
- Hauteinziehung über den getasteten Knoten
- Einseitige Einziehung der Mamille
- Sekretion aus der Mamille – das Sekret ist meist blutig
- Schmerzen in der Brust

- Rötung der Brust oder Ulkus auf der Brust. Dies entsteht meist erst im fortgeschrittenen Stadium, wenn die Tumorzellen die Haut penetrieren. Eine Ausnahme stellt das inflammatorische Karzinom dar, welches sich zu Beginn mit einer Rötung der Brust klinisch darstellt.
- Schuppendes und nässendes Ekzem im Bereich der Mamille oder der Areola, das bei einem Morbus Paget auftritt (21,34)

Im fortgeschrittenen Stadium können zusätzlich noch folgende Symptome auftreten:

- Bei Befall der Lymphknoten können diese in der Axilla oder supraclavikulär vergrößert sein.
- Es kann Lymphödem der oberen Extremität entstehen, wenn der lymphatische Abfluss durch die Tumorzellen behindert wird.
- Bei Fernmetastasen kann es je nach Lokalisation zu unspezifischen Symptomen kommen. Zum Beispiel kann es bei Metastasen in der Lunge zu Husten und Atemnot kommen. Bei Metastasen in der Leber kann es zu Appetitlosigkeit, Übelkeit und Oberbauchschmerzen kommen und bei Absiedelung in den Knochen können Knochenschmerzen auftreten. Allerdings sind nur in 8 % der Fälle bereits beim Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen vorhanden (21,34).

1.8. Therapie des Mammakarzinoms

Heutzutage gehört zur Behandlung des Mammakarzinoms ein interdisziplinäres Konzept, welches eine systemische Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie), Operation und Strahlentherapie beinhaltet.

1.8.1. Chirurgie

Allgemein kann man die chirurgischen Verfahren zur Behandlung des Brustkrebses in eine brusterhaltende Therapie (BET) und eine nicht brusterhaltende Therapie einteilen. Viele Studien konnten zeigen, dass eine modifizierte radikale Mastektomie keinen Überlebensvorteil für Frauen bringt, im Vergleich zu einer BET. Bei der Mastektomie beträgt das Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln 6,2 % und bei einer BET 5,9 % (35).

1.8.1.1. BET

Die brusterhaltende Operation gehört heute zum Standardverfahren und kann bei 60 bis 80 % der Patientinnen angewendet werden. Als Voraussetzung für eine BET muss ein geeignetes Verhältnis von Tumorgröße zur gesamten Brustgröße gegeben sein. Normalerweise können Tumore mit einer Größe von bis zu 3 cm brusterhaltend operiert werden, wenn ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm bei invasiven Karzinomen und mindestens 5 mm beim Carcinoma in situ eingehalten wird (21,36,37) .

Kontraindikationen gegen eine BET sind:

- Operation im Gesunden nicht möglich, zum Beispiel bei ungünstiger Relation von Tumorgröße zu Brustgröße oder Multizentrität
- Ausgedehntes Carcinoma in situ (diffuse Mikrokalzifikationen)
- Ablehnung einer postoperativen Radiotherapie bzw. Kontraindikationen für eine Bestrahlung
- Inflammatorisches Mammakarzinom (21,36)

Die Brusterhaltende Therapie beinhaltet folgende Komponenten:

- Operative Entfernung des Tumors im Gesunden durch Wide Local Excision (Tylektomie, Lumpektomie, Tumorektomie), Segmentresektion, partielle Mastektomie oder Quadrantenresektion.
- Excision des Sentinel-Lymphknotens (wenn der Primärtumor kleiner als 2 cm ist und in der Axilla keine Lymphknoten palpirt werden) und bei positiven Sentinel Lymphknoten erfolgt eine axilläre Lymphadenektomie.
- Strahlenbehandlung des Restparenchyms der Brust und gegebenenfalls auch der Lymphabflusswege (37,38).

1.8.1.2. Mastektomie

Eine Mastektomie wird heutzutage nur mehr bei ca. 30 % der Patientinnen durchgeführt. Meist kommt sie zum Einsatz, wenn Kontraindikationen gegenüber einer BET vorliegen, oder wenn der Tumor durch die BET nicht komplett entfernt werden konnte. Im Falle einer Mastektomie wird meist die modifizierte radikale Mastektomie (Patey Operation) angewandt. Dabei erfolgt eine Entfernung des gesamten Drüsenkörpers, der Haut, des Nippel-Areola-Komplexes und der

Pectoralisfaszie. Zusätzlich werden auch die axillären Lymphknoten bis zur Vena axillaris entfernt. Dabei bleibt im Vergleich zur radikalen Mastektomie (nach Rotter-Halsted) der Musculus pectoralis minor und major erhalten (24,37,38).

1.8.1.3. Chirurgie der Lymphknoten

Bei der operativen Therapie ist die Inspektion der axillären Lymphknoten obligat, da der Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Parameter ist und über die weitere Therapiewahl entscheidet. Die komplette axilläre Lymphadenektomie ist heute durch die Sentinel-Node Biopsie abgelöst worden. Bei negativem Sentinel Lymphknoten sind mit einer Sicherheit von 98 bis 99 % auch die restlichen nachgeschalteten Lymphknoten tumorfrei (37,39).

Wenn keine Sentinel-Node Biopsie möglich ist, oder diese positiv ist, sollte eine axilläre Lymphadenektomie mit einer Entfernung von mindestens 10 Lymphknoten aus dem ersten und zweiten Level durchgeführt werden (24).

1.8.2. Radiotherapie

Die Radiotherapie ist ein Verfahren zur loko-regionären Behandlung des Mammakarzinoms. Sie kann entweder **neoadjuvant** oder **adjuvant** an der Brust angewendet werden.

Das Zielvolumen umschließt die gesamte verbliebene Brustdrüse und die Thoraxwand (bei brusterhaltender Operation) oder nur die Thoraxwand (bei Mastektomie). Ein allseitiger Sicherheitssaum von 1,0 bis 1,5 cm wird dem Zielvolumen noch hinzugefügt, um mögliche Lagerungs- und Bewegungsungenauigkeiten zu berücksichtigen. Das entspricht dem Planungszielvolumen. Der mitbestrahlte Lungensaum sollte nicht größer als 2 cm sein. Mit Hilfe von tangentialen Photonenstehfeldern wird die Brust bestrahlt. Durch die tangentielle Ausrichtung der Strahlen zur Brustwand soll das angrenzende Lungengewebe so gut wie möglich geschont werden (36,37,40,41).

Die Brust wird mit einer Gesamtdosis von 50,4 bzw. 50 Gy homogen bestrahlt. Dies erfolgt in konventioneller Fraktionierung von 1,8 bis 2,0 Gy fünfmal pro Woche (24,37). Die Radiotherapie sollte nach abgeschlossener Wundheilung beginnen, jedoch nicht länger als 6 bis 8 Wochen nach der Operation. Eine adjuvante Chemotherapie sollte nicht simultan gegeben werden, da dies zu einer erhöhten Toxizität führen kann. Eine adjuvante Hormontherapie kann aber simultan erfolgen (37,42).

Es ist durch Studien noch nicht eindeutig belegt, dass eine Bestrahlung der regionalen Lymphabflussgebiete einen Überlebensvorteil bringt. So muss die Indikation individuell gestellt werden. Eine Bestrahlung der Axilla wird bei einem Resttumor in der Axilla, nach inkompletter axillärer Dissektion oder bei positiven Sentinel-Lymphknoten und nicht erfolgter axillärer Dissektion durchgeführt. Eine Bestrahlung der supra- und infraclaviculären Lymphabflusswege wird empfohlen, wenn mehr als 3 Lymphknoten in der Axilla befallen sind, bei Befall der dritten Etage der Achselhöhle oder bei Indikation zur Bestrahlung der Axilla (24,37).

1.8.2.1. Neoadjuvant

Eine primäre Bestrahlung der Brust wird bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen (inflammatorisches Karzinom) oder bei primär inoperablen Tumoren angewendet. Durch die Radiotherapie, eventuell kombiniert mit einer systemischen Chemotherapie, versucht man diese primär inoperablen Tumore so zu verkleinern, dass sie einer operativen Therapie zugeführt werden können (36).

1.8.2.2. Adjuvant

Adjuvant kommt die Radiotherapie nach brusterhaltender Operation oder nach Mastektomie zum Einsatz.

- **Nach brusterhaltender Operation**

Die Bestrahlung der Restbrust nach einer brusterhaltenden Operation gehört obligat zum Therapieschema. Durch die Bestrahlung der Restbrust ist das Risiko ein Lokalrezidiv zu entwickeln bis zu viermal kleiner, als ohne Bestrahlung, unabhängig davon, welche brusterhaltende Operationstechnik angewendet wurde. Diese Senkung der Lokalrezidivrate führt auch zu einer Erhöhung des Gesamtüberlebens um bis zu 3 %.(43) Würde man nach einer brusterhaltenden Operation nicht bestrahlen, käme es in bis zu 40 % der Fälle zum Auftreten eines lokalen Rezidivs (37). Neue Studien zeigen sogar, dass eine Radiotherapie nach einer brusterhaltenden Operation die Lokalrezidivrate um bis zu 50 % und die Sterberate um ein Sechstel reduziert (44).

Im Bereich des Tumorbettes wird eine lokale Dosiserhöhung (Boost) mit 1,8 bis 2,0 Gy fünfmal pro Woche appliziert, um okkulte Tumorzellnester zu zerstören. Der Boost kann mittels Brachytherapie, Teletherapie oder intraoperativen Techniken verabreicht werden (24,37). Allen Patientinnen, die ein erhöhtes Risiko für ein

Lokalrezidiv haben, wird diese Dosiserhöhung empfohlen. Risikofaktoren sind: Alter unter 50 Jahre, positive axilläre Lymphknoten, Lymphgefäßinvasion, Gefäßinvasion, oder knappe Resektionsränder (45). Das Lokalrezidivrisiko kann dadurch von 5 bis 19 % auf 3 bis 10 % gesenkt werden (35,46).

- **Nach Mastektomie**

Die Bestrahlung der Thoraxwand nach einer Mastektomie bringt wie bei der BET eine Verbesserung der loko regionären Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens. Die Indikation zur Bestrahlung nach der Mastektomie wird aber individuell entschieden (37).

Indikationen für eine postoperative Radiotherapie sind: ≥ 4 befallene axilläre Lymphknoten, keine R0 Resektion möglich, Tumorklassifikation pT3 oder pT4 oder inflammatorisches Mammakarzinom (37,47).

1.8.3. Systemische Therapie

Die systemische Behandlung des Mammakarzinoms kann in Form einer Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie oder einer Kombination dieser erfolgen. Eine systemische Therapie kann wiederum neoadjuvant oder adjuvant verabreicht werden. Bei der Auswahl der systemischen Therapie spielen verschiedenste Faktoren eine Rolle, unter anderem der Hormonrezeptorstatus, das Alter, der Lymphknotenbefall, das Grading und die Tumorgroße. Wichtig ist auch zwischen Prämenopause und Postmenopause zu unterscheiden (21).

1.8.3.1. Chemotherapie

Am meisten profitieren Frauen von einer Chemotherapie, deren Tumor folgende Eigenschaften aufweist: erhöhter Ki-67 Wert, Tumorgrad 3, Hormonrezeptoren-expression weniger als 50%, HER2 Status positiv, sowie triple negativer Tumor (48).

Für die Chemotherapie stehen verschiedenste Substanzen zur Verfügung, die in unterschiedlichen Zyklen und Schemata angewandt werden. Häufig verwendete Substanzen sind zum Beispiel Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Taxane (Paclitaxel, Docetaxel), Alkylanzien (Cyclophosphamid), Antimetabolite (Fluorouracil/5-FU, Capecitabin, Methotrexat, Gemcitabin), Platinderivate (Carboplatin, Cisplatin) oder Vinca-Alkaloide (Vinorelbin) (6). Eine der gebräuchlichsten Kombinationen war das CMF Schema, bei dem Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil verabreicht werden. Dieses Schema empfiehlt sich nur

mehr bei niedrigem Risikoprofil und heutzutage werden anthrazyklinhaltige Schemata empfohlen, wie zum Beispiel das FEC Schema (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) (42,49). Die Therapie mit Anthrazyklinen bringt einen Vorteil bei der Überlebensrate im Vergleich zur CMF Therapie. Deshalb gilt die anthrazyklinhaltige Dreifach-Kombinationstherapie, die über sechs Zyklen verabreicht wird, als adjuvante Standardchemotherapie bei nodal negativen Patientinnen (6,49-51). Bei Befall der Lymphknoten sollten Taxane Bestandteil der Therapie sein, da sie einen Überlebensvorteil bringen (6,24,39,51).

Eine neoadjuvante Chemotherapie bringt im Vergleich zu einer adjuvanten keinen Vorteil im Bezug auf das Gesamtüberleben, aber die Wahrscheinlichkeit, danach brusterhaltend operieren zu können, ist größer. Sie wird vor allem bei sehr großen Tumoren und bei inflammatorischen Karzinomen angewendet (24,39). Dabei zeigen vor allem Anthrazykline und Taxane einen großen Behandlungserfolg (52).

1.8.3.2. Antikörpertherapie

Eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab kommt nur bei HER2 positiven Tumoren zum Einsatz. Grundsätzlich ist diese nur zusammen mit einer Chemotherapie indiziert, die entweder zeitgleich oder sequentiell verabreicht wird. Eine alleinige Therapie mit Trastuzumab sollte nur bei Frauen zum Einsatz kommen, bei denen Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie bestehen. Die Standardtherapiedauer beträgt 1 Jahr (6,47,48).

Weiters kommt Lapatinib bei HER2 positiven Karzinomen zum Einsatz. Lapatinib ist ein dualer Tyrosinkinasehemmer, der den HER2 Rezeptor und den EGF (epidermal growth factor) Rezeptor blockiert. Er wird bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder Metastasierung eingesetzt, die schon zuvor mit Trastuzumab und einer Chemotherapie behandelt wurden. Auch eine Kombination von Lapatinib mit einer Chemotherapie ist nach neuen Studien sinnvoll. Eine Behandlung mit Trastuzumab und Lapatinib gleichzeitig stellt nach neuen Studien ebenfalls eine Behandlungsoption dar (24,53,54).

Ein weiterer monoklonaler Antikörper ist Bevacizumab, der an den Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF) bindet und somit die Tumorangio-genese hemmt. Er wird beim metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt (24,54).

1.8.3.3. Endokrine Therapie

Bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren (wenn $\geq 1\%$ der Zellen einen positiven Östrogenrezeptor aufweisen) ist eine endokrine Therapie indiziert. Die Art der endokrinen Therapie hängt vom Menopausenstatus ab und sollte nicht simultan sondern erst nach einer Chemotherapie verabreicht werden. Bei Frauen in der **Prämenopause** wird die Funktion des Ovars entweder chirurgisch mittels Ovarektomie oder medikamentös mittels Einnahme von GnRH Analoga (Gonadotropin-Releasing Hormon) ausgeschaltet (9,24). Weiters kommt der selektive Östrogenmodulator Tamoxifen alleine (mit oder ohne Chemotherapie, je nach Risikoeinschätzung) oder in Kombination mit einer Ovarialsuppression zum Einsatz. Die Therapie mit Tamoxifen wird 5 Jahre hindurch verabreicht. Eine alleinige Therapie durch Ovarialfunktionssuppression sollte nur bei Kontraindikation gegenüber Tamoxifen erfolgen (47-49).

Bei Frauen in der **Postmenopause** gilt eine Therapie mit Aromatasehemmer als Standard. Ob jedoch in der Postmenopause jede Frau mit einem hormonsensitiven Tumor im Laufe der Therapie mit einem Aromatasehemmer behandelt werden soll, ist noch fraglich (47,48). Bei bestimmten Patientinnen, die sich schon im Senium befinden, ein niedriges Risikoprofil aufweisen oder eine Kontraindikation gegen einen Aromatasehemmer haben, stellt eine Therapie nur mit Tamoxifen eine Behandlungsmöglichkeit dar. Vor allem Patientinnen mit positiven Lymphknoten profitieren von einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor (48,55). Abhängig von der Risikokonstellation können die Aromataseinhibitoren primär als sogenannte Upfront-Therapie über 5 Jahre alleine gegeben werden. Eine weitere Option stellt die sogenannte Switch-Therapie dar, bei der nach einer primären Tamoxifengabe über 2 bis 3 Jahre ein Aromataseinhibitor für weitere 2 bis 3 Jahre gegeben wird. Es gibt noch die sogenannte Extended Therapie, bei der nach einer 5-jährigen Gabe von Tamoxifen ein Aromatasehemmer über weitere 5 Jahre verabreicht wird (6,21,24,49).

1.9. Metastasierung

1.9.1. Lymphogene Ausbreitung

Die lymphogene Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt meist über die Hauptabflussbahn der Lymphe, die entlang der Vena axillaris in die Axilla zieht.

Daher sind bei der regionalen Ausbreitung fast immer die Lymphknoten in der Axilla die erste Station (6).

Die Lymphknoten in der Axilla werden nach ihrer Lage in drei Etagen eingeteilt:

- 1. Etage: Die erste Etage umfasst die untere Axilla, dazu gehören Lymphknoten, die sich lateral des lateralen Randes des Musculus pectoralis minor befinden.
- 2. Etage: Sie umfasst die mittlere Axilla und schließt die Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des Musculus pectoralis minor ein.
- 3. Etage: Die dritte Etage umfasst die obere Axilla und schließt Lymphknoten, die medial des medialen Randes des Musculus pectoralis minor liegen, ein. Zusätzlich gehören auch die supraklavikulären Lymphknoten dazu (6,11).

Lymphknoten, die tumorbefallen sind, kann man als derbe Knoten oder als verwachsene Knoten in der Axilla tasten (21).

1.9.2. Hämatogene Ausbreitung

Bei 20 bis 60 % der Patientinnen treten Knochenmetastasen auf. Diese befallen mit abnehmender Häufigkeit die Wirbelkörper, das proximale Femur, Beckenknochen, Rippen, Schädelkalotte und proximalen Humerus. Meistens handelt es sich um osteolytische Metastasen, die fast immer Schmerzen verursachen. Mit einer Häufigkeit von 15 bis 25 % kommt es zu einer Metastasierung in die Lunge oder Pleura und in 10 bis 25 % findet man Metastasen in der Leber (21,42).

1.10. Prognose

Im Allgemeinen geben Prognosefaktoren bei der Primärdiagnose Auskunft darüber, wie sich die Krankheit im Verlauf entwickeln wird.

Folgende Prognosefaktoren sind beim Mammakarzinom von Bedeutung:

1.10.1. Tumorgröße des Primärtumors

Es gibt einen statistischen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit der Patientin. Dieser Zusammenhang ist indirekt proportional, das heißt, je größer der Primärtumor ist, umso kürzer ist die Überlebenszeit. Die verkürzte Lebenszeit ist dadurch begründet, dass es einen direkt proportionalen

Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und dem Befall axillärer Lymphknoten gibt. Die Möglichkeit einer systemischen Streuung der Tumorzellen ist bei positiven axillären Lymphknoten sehr hoch und dies bedeutet eine schlechtere Überlebenschance. Bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten, hat der Lymphknotenbefall einen höheren prognostischen Stellenwert, als die Größe des Tumors. Bei Patientinnen mit negativen axillären Lymphknoten zeigt sich jedoch schon ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit. Wenn der Tumor kleiner als 2 cm ist, liegt die 5-Jahres-Überlebenszeit bei bis zu 99 %. Bei einer Tumorgröße zwischen 2 und 5 cm liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei über 85 % und bei Tumoren mit einer Größe über 5 cm liegt sie nur mehr bei unter 82 % (6,56,57).

1.10.2. Anzahl tumorbefallener Lymphknoten

Der Befall der axillären Lymphknoten ist der wichtigste prognostische Faktor im weiteren Verlauf der Krankheit (21,56,58). Bei der Beurteilung des axillären Lymphknotenstatus, kann man die Patientinnen in folgende Gruppen einteilen:

- Keine Lymphknoten befallen
- 1 bis 3 Lymphknoten befallen
- 4 bis 10 Lymphknoten befallen
- Mehr als 10 Lymphknoten befallen

Dabei zeigt sich eine schlechtere Prognose für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten. Je mehr Lymphknoten bei Diagnosestellung befallen sind, desto kürzer ist die Überlebenszeit (21,58).

1.10.3. Grading

Der Malignitätsgrad des Tumors wird durch das Grading festgelegt, bei dem der histologische Differenzierungsgrad beurteilt wird. Dabei werden drei histologische Merkmale beurteilt – die Tubulusbildung, die Kernatypien und die Anzahl der Mitosen. Ursprünglich wurde das Gradingssystem von Bloom und Richardson entwickelt und dann von Elston und Ellis 1991 weiterentwickelt (59).

Tumore werden in gut differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2) und in schlecht differenzierte (G3) eingeteilt (6). Bei allen invasiven Mammakarzinomen soll eine Beurteilung des histologischen Differenzierungsgrades durchgeführt werden, da es ein wichtiger prognostischer Faktor und wichtig für die Therapieentscheidung ist (60).

Neuere Studien belegen, dass der Tumorgrad ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben der an Brustkrebs erkrankten Frauen ist. Die Abbildung 4 zeigt, dass je höher der Tumorgrad ist, desto schlechter ist die Überlebenszeit der Patientin (60).

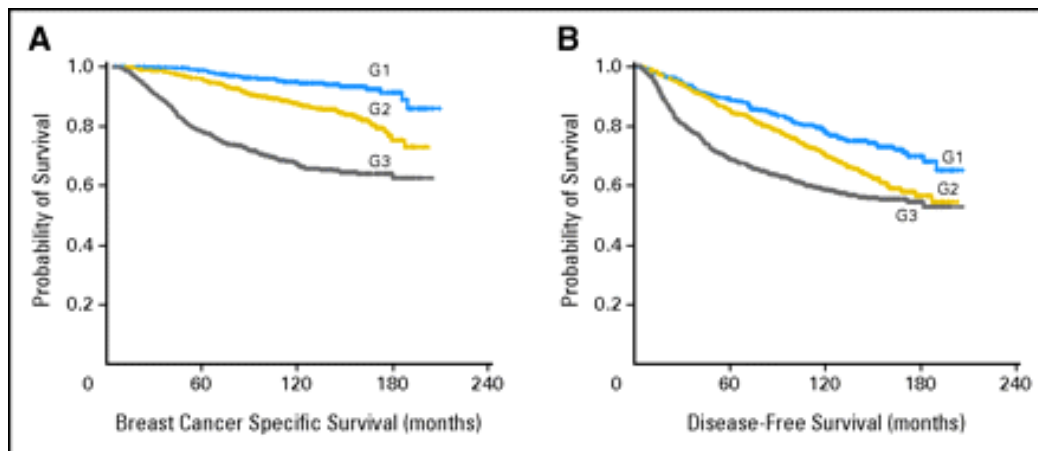


Abbildung 4: Beziehung zwischen Tumorgrad und Überleben (60)

1.10.4. Steroidhormonrezeptorstatus

Bei jedem invasiven Karzinom sowie beim Vorliegen eines ductalen Carcinoma in situ soll der Hormonrezeptorstatus bestimmt werden. Dabei wird immunhistochemisch festgestellt, ob die Tumorzellen Östrogenrezeptoren (ER) und/oder Progesteronrezeptoren (PR) besitzen. Der Tumor gilt als Hormonrezeptor-positiv, sobald er einen der beiden Hormonrezeptoren besitzt. Der Hormonrezeptorstatus ist wichtig für die Prognose und vor allem für die Therapie. Bei der Untersuchung wird das Tumorgewebe immunhistochemisch angefärbt und es wird die Färbung der Zellkerne angegeben. Grundsätzlich lassen sich so Tumore in hormonsensitive und nicht hormonsensitive einteilen (6). Allerdings ist der Grenzwert, ab wie viel angefärbten Tumorzellkernen ein Tumor als hormonsensitiv gilt, immer noch umstritten (24).

Nach einer neuen Empfehlung der Konferenz in St. Gallen, wird jeder Tumor als Östrogenrezeptor-positiv eingestuft, sobald er schon eine geringe Östrogenrezeptoraktivität aufweist (mindestens 1 % der Zellen). Laut dieser Konferenz, ist ein Tumor, der keine Östrogenaktivität zeigt, sondern nur Progesteronrezeptoren exprimiert möglicherweise ein Artefakt und sollte weiteren pathologischen Untersuchungen zugeführt werden (61).

Hormonrezeptor-negative Patientinnen haben vor allem innerhalb der ersten beiden Jahre nach operativer Behandlung des Mammakarzinoms ein erhöhtes Risiko ein Rezidiv oder eine Metastasierung zu bekommen. Allerdings besteht nur in den ersten zwei Jahren postoperativ ein erhöhtes Risiko. Wenn es innerhalb dieser zwei Jahre nicht zu einem Rezidiv oder zu einer Metastasierung gekommen ist, dann haben Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-negativen Karzinom eine bessere Prognose, als Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven (56,62).

1.10.5. HER2 Status

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) ist ein membranständiger Rezeptor, der bei invasiven Mammakarzinomen in ca. 18 bis 20 % überexprimiert wird. Diese Überexpression des HER2 entsteht meist durch eine Amplifikation am HER2 Gen (HER2 wird meist vom c-erbB2-Gen (cellular avian erythroblastosis homologue B2)) kodiert. Immunhistochemisch wird diese Überexpression nachgewiesen und deutet insgesamt auf eine schlechtere Prognose hin, da HER2-positive Karzinome ein aggressiveres Wachstum aufweisen (6,63). Je nach Färbeintensität der Tumorzellen, werden die Tumore in Scores von 0-3 eingeteilt. Ein Score von 0 oder 1+ bedeutet HER2-negativ, 2+ bedeutet HER2 schwach positiv und 3+ bedeutet HER2 stark positiv. Bei einem Score von 2+ ist die Überexpression mittels Immunhistochemie nicht eindeutig und der HER2 Rezeptorstatus wird durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder durch die Chromogen-in-situ-Hybridisierung (CISH) auf genetischer Ebene bestimmt (6).

1.10.6. Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie

Das Ansprechen des Tumors auf eine neoadjuvant (präoperativ) verabreichte Chemotherapie stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie ist es, eine möglichst vollständige Elimination von Tumorzellen im Körper zu erreichen bzw. eine komplette histopathologische Remission des Tumors zu erlangen. Weiters soll die neoadjuvant verabreichte Chemotherapie helfen, die Operabilität des Karzinoms zu verbessern. Einige Studien haben gezeigt, dass das Ausmaß der Regression eines Tumors somit einen wichtigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt. Die günstigste Prognose haben Patientinnen, bei denen es unter neoadjuvanter Therapie zu einer kompletten klinischen Remission gekommen ist (56).

1.10.7. Alter der Patientin

Die Zeit bis eine Metastasierung auftritt und die Überlebenszeit nach Erstdiagnose ist bei Frauen unter 35 Jahren kürzer im Vergleich zu älteren Patientinnen. Weiters haben jüngere Patientinnen im Gegensatz zu älteren auch ein höheres Rezidivrisiko (64). Somit haben Frauen, die bei Erstdiagnose unter 35 Jahre alt sind, die schlechteste Prognose (65). Mehrere Studien belegen, dass bei jüngeren Patientinnen die Tumore häufiger undifferenziert und Hormonrezeptor-negativ sind, und es häufiger zu einer mikroskopischen Lymphknoteninvasion kommt. Dies könnte die kürzere Überlebenszeit bei jüngeren Patientinnen erklären (64).

1.10.8. Moderne Prognosefaktoren

Zu den neueren Prognosefaktoren gehören:

- Proliferationsparameter: Diese erlauben eine Beurteilung der proliferativen Aktivität eines Tumors
- Antigen Ki 67 oder MIB 1: Der Nachweis dieser Antigene ist auch mit einer verstärkten Proliferation assoziiert
- Tumorsuppressorgene: Zum Beispiel p53, dieses kommt zu 30 bis 40 % bei Mammakarzinomen vor und bedeutet insgesamt eine schlechtere Prognose
- Proteasen: Dazu gehören zum Beispiel Kathepsin D und der Urokinase-Plasminogen-Aktivator. Diese sind unter anderem wichtig für den Vorgang der Metastasierung (40).

1.11. Cerebrale Metastasen

Grundsätzlich kann jeder maligne Tumor cerebrale Metastasen entwickeln, und diese machen 20 – 30 % aller intrakraniellen Tumore aus. Man unterscheidet zwischen singulären und solitären Hirnmetastasen. Unter einer singulären Hirnmetastase versteht man eine einzelne Metastase im Gehirn, bei gleichzeitig nachweisbaren Metastasen in anderen Organen. Als solitäre Hirnmetastase bezeichnet man eine einzelne singuläre Metastase im Gehirn, ohne weitere nachweisbare extracerebrale Metastasen (40,66).

Die Angaben bezüglich der Häufigkeit von Hirnmetastasen beim Vorliegen eines Mammakarzinoms schwanken in der Literatur von 5 bis 40 % (21,24,40,67,68).

Brustkrebs ist die zweithäufigste Ursache für Hirnmetastasen. Bei Erwachsenen stellt das Bronchialkarzinom (SCLC 60% und NSCLC 10-30%) die am häufigsten ins ZNS

metastasierende Tumorerkrankung dar. Mit einer Häufigkeit von 10-15% findet man Metastasen, ausgehend von einem malignen Melanom. In letzter Zeit hat die Inzidenz von cerebralen Metastasen zugenommen. Gründe dafür sind einerseits die Einführung neuer sensitiver Diagnostik, und andererseits die längere Überlebenszeit durch bessere onkologische Therapien (40,67,69). Die Wahrscheinlichkeit einer cerebralen Metastasierung bei einem Mammakarzinom steigt mit der Erkrankungsdauer an, es kommt durchschnittlich nach 2 bis 3 Jahren ab dem Diagnosezeitpunkt zu deren Auftreten. Die häufigste Lokalisation ist das Großhirn, gefolgt vom Kleinhirn und dem Hirnstamm. Insgesamt treten supratentoriale Läsionen häufiger auf als infratentoriale (67,69) .

Die Symptome von Hirnmetastasen sind meist unspezifisch und hängen von der Lokalisation im Gehirn ab. Sie entwickeln sich subakut über Tage bis Wochen. Häufig zeigen sich fokale Symptome wie epileptische Anfälle, mentale Veränderungen, kognitive Dysfunktionen oder Lähmungserscheinungen, und oft kommt es auch zu unspezifischen Hirndrucksymptomen (Nausea, Erbrechen, Stauungspapillen). Fokale Krampfanfälle treten bei etwa 20 % der Patientinnen als Erstsymptom auf. Als Folge der intracerebralen Druckerhöhung bestehen bei etwa der Hälfte der Patientinnen diffuse, bilaterale Kopfschmerzen, die vor allem am Morgen auftreten. In seltenen Fällen kommt es auch zu Gangstörungen, Sehstörungen oder Sprachstörungen (40,69-71).

Zum Nachweis von Hirnmetastasen stellt die MRT mit Kontrastmittel die sensitivste diagnostische Methode dar und ist der Computertomographie (CT) überlegen. Eine CT kommt nur mehr in Akutsituationen als primäres diagnostisches Mittel zum Einsatz. Mittels MRT können schon kleine Metastasen bereits mit einer Größe von 1 - 2 mm Durchmesser detektiert werden. Die MRT ist der CT vor allem bei kleinen Metastasen überlegen, besonders wenn sich diese im Kleinhirn oder Hirnstamm befinden. Auch zum Nachweis eines leptomeningealen Befalls ist die MRT sensitiver als die CT - Untersuchung. Die cerebralen Metastasen stellen sich in der Bildgebung als stark kontrastmittelaufnehmende Läsionen dar, die rund oder oval sind und häufig von einem perifokalen Ödem umgeben sind (40,67).

1.12. Therapie der cerebralen Metastasen

Zur Behandlung der cerebralen Metastasen stehen neben der symptomatischen Therapie mit Kortikosteroiden oder Antikonvulsiva auch die Operation, die Radiochirurgie, die Radiotherapie, die Chemotherapie oder eine Kombination dieser zur Verfügung (70).

Die Auswahl der Therapie hängt von unterschiedlichen Faktoren ab und muss bei jeder Patientin individuell entschieden werden. Für die Auswahl der Therapie sind intracerebrale und auch extracerebrale Faktoren wichtig. Intracerebrale Faktoren, sind die Anzahl, die Größe, die Lokalisation und die operative Erreichbarkeit der Hirnmetastasen. Das therapeutische Vorgehen hängt aber auch von der Gesamtprognose und der onkologischen Gesamtsituation der Patientin ab. Dabei ist vor allem das Alter, der klinische Zustand, ermittelt durch die Karnofsky performance status scale (KPS), und die Kontrolle sowie die Beeinflussbarkeit der systemischen Erkrankung wichtig (70,72).

1.12.1. Allgemeine symptomatische Therapie

Ziel der symptomatischen Behandlung ist es einerseits die Hirndrucksymptomatik durch das oft sehr ausgeprägte Begleitödem, andererseits fokale oder generalisierte epileptische Anfälle zu behandeln.

1.12.1.1. Kortikosteroidtherapie

Aufgrund des verdrängenden Wachstums von Hirnmetastasen mit Kompression der benachbarten Hirnareale und des perifokalen Begleitödems kann es zu einer Steigerung des intrakraniellen Druckes kommen. Zur Behandlung des Hirnödems, nicht jedoch zur Reduktion der eigentlichen Metastasengröße sind Kortikosteroide Mittel der ersten Wahl. Vorzugsweise kommt das Kortikosteroid Dexamethason zum Einsatz, da es die geringsten mineralkortikoiden Nebenwirkungen aufweist und die beste ZNS Penetration hat (66,67,69). Die Gesamtdosis von Dexamethason beträgt 12 bis 32 mg pro Tag, verteilt auf mehrere Einzeldosen, abhängig vom Ansprechen der Patientin auf das Kortikosteroid bzw. der Besserung der Symptome. Üblicherweise wird eine Tagesdosis von 16 mg verabreicht, man findet jedoch in der Literatur auch Dosierungen von 3 bis 96 mg (66,67,69,73). In einer akuten Notfallsituation, wie bei einer Einklemmsymptomatik kann ein intravenöser Bolus von 20 bis 40 mg verabreicht werden (66,74). In 70 bis 80 % der Fälle kommt es schon innerhalb der ersten 12 Stunden zu einem Wirkungseintritt. Aufgrund ihres

Nebenwirkungsprofils sollten Kortikosteroide nach Besserung der Symptome wieder ausschleichend abgesetzt werden. Es empfiehlt sich, die Dosis individuell anzupassen und die niedrigste wirksame Dosierung zu verabreichen (66,67,73,74). Während der Behandlung mit Kortikosteroiden soll zur Vorbeugung von Magenulcera eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder H2-Rezeptorblockern erfolgen (37,66,74).

Nach neueren Untersuchungen ist eine prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden für Patienten, die keine Hirndrucksymptome zeigen, nicht notwendig. Bei einer geplanten chirurgischen Entfernung der Hirnmetastase oder einer geplanten Radiotherapie wird eine Hirnödemprophylaxe mit Dexamethason empfohlen (67,69,73).

Bei Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Kortikosteroiden, können alternativ Osmodiuretika verabreicht werden, diese sind jedoch weniger wirksam. Dabei werden zum Beispiel Sorbit 40 % oder Mannit 20 % intravenös verabreicht, die die osmotische Diffusion steigern (37,66).

1.12.1.2. Antikonvulsiva Therapie

Eine Therapie mit Antikonvulsiva wird bei Patientinnen durchgeführt, bei denen ein symptomatischer epileptischer Anfall aufgetreten ist. Ein epileptischer Anfall tritt bei etwa 15 % der Patientinnen mit supratentorialen Metastasen auf. Die epileptischen Krampfanfälle haben ein hohes Wiederholungsrisiko, weshalb eine langfristige Antikonvulsiva-Therapie schon nach dem ersten Anfall eingeleitet werden sollte. Dabei kommen vor allem Valproinsäure, Carbamazepin und Phenytoin zur Anwendung. Phenytoin bzw. andere Zytochrom P-450 induzierende Antiepileptika sollten jedoch nicht parallel mit einer Chemotherapie verabreicht werden, da pharmakologische Interaktionen auftreten können (70). Die Indikation für die Behandlung mit Antikonvulsiva sollte auf Grund der Nebenwirkungen immer wieder überprüft werden. Bei einer Anfallsfreiheit von mindestens drei Monaten und einer guten Kontrolle der Metastase, kann ein ausschleichendes Absetzen probiert werden (66,68-70). Eine routinemäßige Anfallsprophylaxe mit Antikonvulsiva wird aber, außer vor neurochirurgischen Eingriffen, nicht empfohlen. Eine prophylaktische Therapie wird bei Patientinnen diskutiert, die Läsionen in Hirnarealen mit einer hohen epileptogenen Potenz haben (37,66,69,70,74)

1.12.2. Operative Verfahren

Bei etwa 30 % der Patientinnen wird eine neurochirurgische Resektion der Metastase durchgeführt (69). Studien haben gezeigt, dass bei singulären Metastasen die chirurgische Entfernung einen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie bringt. Deshalb ist bei einer singulären Metastase und stabiler extrakranieller Erkrankung die chirurgische Resektion zu bevorzugen (24,68,72,75).

Die Indikationen für eine primäre neurochirurgische Resektion der Hirnmetastase sind in Abbildung 5 dargestellt.

Voraussetzungen / Indikationen für offene Metastasen Chirurgie am Gehirn.	
Patient	Primärtumor unter Kontrolle / saniert
	Lebenserwartung bei sanierter Hirnmetastase z.B. >6 Monate
	Systemmetastasen nicht vorhanden, kontrolliert
	Internistische Operabilität für Narkose / Intensivtherapie
	neurologischer Ausfall trotz Steroiden
Lokalbefund	Solitärmetastase
	Grösse >3 cm im Durchmesser, >5 cm ³ Volumen
	bedrohliche lokale Sekundärkomplikation: Einklemmungsgefahr (Metastase hintere Schädelgrube) Okklusivhydrozephalus (Metastase hintere Schädelgrube)
	operable Lokalisation (ohne Zusatzschädigung angehbare Metastase)
Histologie	unbekannte Histologie (anstelle der Biopsie)
	strahlenresistenter Prozess

Abbildung 5: Voraussetzungen / Indikationen für offene Metastasen Chirurgie am Gehirn (71)

Diese Kriterien sollten jedoch im Gesamtkontext bei der Therapieentscheidung betrachtet werden und so kann auch eine operative Entfernung von 2 oder 3 Metastasen sinnvoll sein (68,72). Durch Fortschritte in mikrochirurgischen Techniken und durch bessere intraoperative Lokalisationsmethoden konnte die operationsbedingte Mortalität und Morbidität auf weniger als 3 und 10 % gesenkt werden. Durch die neuen technischen Entwicklungen sind die meisten Läsionen chirurgisch zugänglich, Metastasen im Hirnstamm, Thalamus oder Basalganglion gelten jedoch auch heute noch als nicht resezierbar (66,69,72,75,75,76).

Der Einsatz neurochirurgischer Methoden ist bei multiplen cerebralen Metastasen umstritten und die Ganzhirnbestrahlung gilt in diesem Fall nach wie vor als Standardtherapie. Einige Studien zeigen einen Überlebensvorteil nach der chirurgischen Resektion aller Hirnmetastasen, andere wiederum zeigen ein erhöhtes Morbiditätsrisiko, bedingt durch den operativen Eingriff. Generell gelten bei der Entscheidung zur Operation ähnliche Kriterien wie bei singulären Metastasen. Die

Anzahl der Hirnmetastasen sollte kleiner als vier, alle chirurgisch zugänglich sein und reseziert werden können, denn sonst hat die Resektion keinen Vorteil gegenüber einer alleinigen Radiotherapie. Die chirurgische Resektion einer einzelnen Läsion bei multiplem Befall ist nur sinnvoll, wenn es zu einer Lebensbedrohung durch die Hirnmetastasen kommt, und sich die Patientin sonst in gutem Allgemeinzustand befindet. Mit der Resektion kann der durch die Raumforderung ausgelöste Masseneffekt, zum Beispiel eine bedrohliche Hirnstammkompression beseitigt werden (66,67,69,75).

1.12.3. Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie bietet eine gute nicht-invasive Alternative zur operativen Entfernung der Hirnmetastasen, bei der die Metastase mit einer einzelnen Dosis von 15 bis 24 Gy je nach Größe bestrahlt wird (68). Dabei erfolgt eine stereotaktische, perkutane Einzeitbestrahlung mit Photonen eines Linearbeschleunigers (LINAC), oder mit Gammastrahlung aus multiplen Kobalt 60 Quellen (Gamma-Knife) oder mittels Cyber-Knife. Hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle ist die Radiochirurgie im Vergleich zur Operation gleich effektiv (24,69,71,72). Vorteil der Radiochirurgie im Vergleich zur offenen Operation ist, dass sie auch bei inoperablen Metastasenlokalisationen eingesetzt werden kann. Sie weist eine geringere Komplikationsrate auf (fehlende operative Morbidität und Mortalität), der Krankenhausaufenthalt ist durchwegs kürzer und das gesunde Hirngewebe wird besser geschont (66,69). Die Indikationen für die Radiochirurgie sind ähnlich wie für die Neurochirurgie. Sie wird als primäre Behandlung bei singulären oder multiplen (maximal 3) Hirnmetastasen eingesetzt, die kleiner als 3 cm sind, deren Volumen kleiner als 25 cm³ ist und die sich in einer inoperablen Lokalisation befinden. Größere Tumore sind wegen eines höheren Risikos für radiogene Nebenwirkungen nicht geeignet (66,68,69,71).

1.12.4. Konventionelle Strahlentherapie

Die fraktionierte Ganzhirnbestrahlung gilt bei multipler cerebraler Metastasierung als Standardtherapie. Sie ist auch bei einer singulären Hirnmetastase indiziert, wenn sich diese in einer inoperablen Lokalisation befindet und die Patientin in einem schlechten klinischen Zustand ist (KPS < 70) (66,68,70). Das Zielvolumen umfasst den gesamten Schädelinhalt, also das Ganzhirn mit Einschluss der Schädelbasis mit den basalen Zisternen (66,76). Die Bestrahlung erfolgt über opponierende Gegen-

felder und die kaudale Feldgrenze ist durch eine Verbindungslinie zwischen oberem Orbitarand und äußerem Gehörgang definiert. Während der Therapie ist der Kopf der Patientin über eine thermoplastische Maske fixiert, um eine exakte Bestrahlung zu gewährleisten (40). Es gibt unterschiedliche Fraktionierungsschemata, wobei üblicherweise eine Gesamtdosis von 30 bis 40 Gy appliziert wird. Häufig werden 30 Gy, aufgeteilt auf zehn Fraktionen zu je 3 Gy, appliziert (70,72). Studien zeigten, dass das Risiko für Neurotoxizität umso höher ist, je höher die einzelne Fraktionsdosis ist. Deshalb sind Fraktionsdosen von ≤ 3 Gy zu empfehlen. Bei günstiger Prognose sind auch geringere Einzeldosen möglich, um neurotoxische Spätfolgen zu vermeiden (40,68,69,76,77). Um den Effekt der Radiotherapie zu steigern, wurden Versuche mit radiosensibilisierenden Substanzen (Temozolamid oder Motexafin Gadolinium) gemacht, die aber nicht erfolgreich waren (69,70).

Früher galt die adjuvante Ganzhirnbestrahlung nach einer neurochirurgischen Resektion oder radiochirurgischen Behandlung der Metastase als Standardtherapie, um verbliebene Zellnester bzw. Mikrometastasen zu therapieren. Dies gilt jedoch heutzutage als umstritten. Viele Studien haben gezeigt, dass eine adjuvante Ganzhirnbestrahlung die lokale Tumorkontrolle im Gehirn verbessert, die intrakranielle Rezidivwahrscheinlichkeit senkt und somit das rezidivfreie Überleben verlängert. Aber die Ganzhirnbestrahlung hat keine Auswirkung auf die Überlebenszeit und führt insbesondere nicht zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Daher wird eine adjuvante Bestrahlung nicht mehr als Standardtherapie empfohlen und die Indikation muss individuell entschieden und zwischen Nutzen und Nebenwirkungen abgewogen werden. (69-71,75,76,78,79). Bei Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie sollte eine engmaschige MRT-Kontrolle des Gehirns alle 3 Monate erfolgen, um mögliche intrakranielle Rezidive schnell zu diagnostizieren (66,70).

Ein Tumorboost mit 10 bis 15 Gy nach der Ganzhirnbestrahlung kann bei einer singulären Hirnmetastase und fehlender extrakranieller Aktivität sinnvoll sein. Bei diesen Patientinnen kann diese zusätzliche Aufsättigung eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirken. Dieser Boost kann entweder fraktioniert oder in Form einer stereotaktischen Einzeitbestrahlung durchgeführt werden (40,70).

In 75 bis 85 % der Patientinnen führt die palliative Radiotherapie zu einer Besserung der neurologischen Symptome, vor allem zu einer Linderung der Kopfschmerzen (50 bis 70 %), zu einer Besserung der Paresen (30 bis 40 %), sowie der cerebralen

Dysfunktionen (40 bis 50 %) und damit zu einer besseren Lebensqualität (24,68,69). In ca. 25 % der Fälle sind nach der Ganzhirnbestrahlung die Metastasen nicht mehr sichtbar, 35 % werden durch die Bestrahlung verkleinert und 40 % der Metastasen bleiben unverändert oder wachsen sogar (71).

Nebenwirkungen der Radiotherapie

Das zentrale Nervensystem ist sehr strahlensensibel, vor allem die weiße Hirnsubstanz ist empfindlicher als die graue. Das Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen bzw. Strahlenschäden ist unter anderem abhängig von der Dosis und Anzahl der Einzelfractionen und der Größe des bestrahlten Volumens. Die Strahlenreaktionen des Gehirns kann man in drei Phasen einteilen:

Akute Phase: Durch die Bestrahlung kommt es häufig zum Auftreten eines Hirnödems und Steigerung des Hirndrucks, meist innerhalb weniger Stunden. Dies macht sich durch Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen bemerkbar. Diese Symptome sind meist nur passager und bessern sich rasch durch eine Steroidmedikation. Weiters kommt es häufig zu Haarausfall und Hautveränderungen im Bestrahlungsareal, sowie Müdigkeit (37,69).

Frühe Spätphase: Subakut können sich nach zwei bis drei Monaten nach der Bestrahlung herdförmige Demyelinisierungen ausbilden, die sich durch neurologische Symptome wie Somnolenz, Lethargie, Übelkeit und Erbrechen bemerkbar machen. Diese bilden sich aber innerhalb weniger Wochen wieder vollständig zurück (37).

Späte Spätphase: Eine Komplikation ist das Auftreten einer irreversiblen Leukenzephalopathie (eine dauerhafte, diffuse Demyelinisierung der weißen Hirnsubstanz), dabei kommt es zum Auftreten von Demenz, Dysarthrie, Dysphagie, Gangstörungen und Urininkontinenz. Weiters kann eine fokale Hirnekrose auftreten oder cerebrovaskuläre Veränderungen verursachen Kopfschmerzen, Krampfanfälle oder Ataxien (37,69,70). Die Spätfolgen wie vor allem die gefürchtete Demenz, tritt nur zu 1,9 bis 5,1 % auf, was möglicherweise durch die geringe Lebenserwartung erklärbar ist (69).

1.12.5. Chemotherapie und Antikörpertherapie

Die Chemotherapie hat bei der Behandlung von Hirnmetastasen eine untergeordnete Rolle. Die Blut-Hirn-Schranke ist für die meisten Zytostatika undurchlässig und somit können diese nicht ins Gehirn vordringen. Obwohl das Mammakarzinom

chemosensitiv ist, sprechen nur bis zu 50 % der Hirnmetastasen auf eine Chemotherapie an. Die höchste Ansprechrate mit 17 bis 61 % haben Chemotherapien, die auch Cyclophosphamid enthalten. Auf eine intravenöse Gabe von hochdosiertem Methotrexat, sprechen bis zu 56 % an (69,70).

Bei HER2 positiven Tumoren wird eine Therapie mit Lapatinib diskutiert. Lapatinib ist ein so kleines Molekül, dass es die Blut-Hirn-Schranke passieren kann (69,80).

Östrogenrezeptor positive Hirnmetastasen können von einer Antiöstrogenen Therapie mit Tamoxifen profitieren. Mit dieser Behandlung können die Metastasen schrumpfen oder sogar passager verschwinden (81).

Zum Überblick ist in Abbildung 6 ein Algorithmus für das therapeutische Vorgehen bei Hirnmetastasen dargestellt.

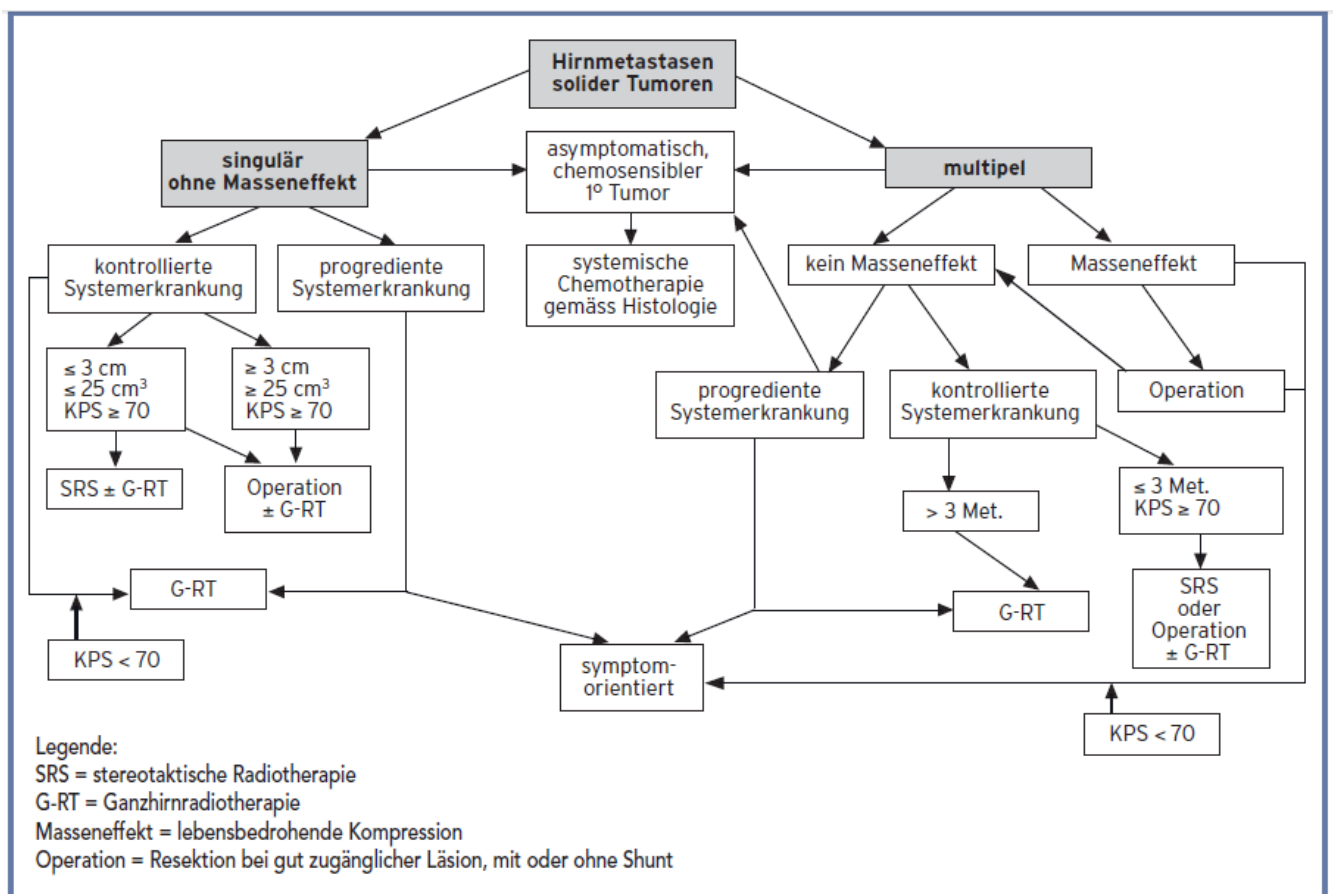


Abbildung 6: Algorithmus für das therapeutische Vorgehen bei Hirnmetastasen solider Tumoren (70)

1.13. Prognosefaktoren und Überlebensraten

Zur Einschätzung des Gesamtüberlebens gibt es unterschiedliche Prognosefaktoren und Klassifikationen. Eine häufig verwendete Klassifikation ist die RPA-Klassifikation (Recursive Partitioning Analysis) der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Diese Klassifikation ist in Abbildung 7 dargestellt. Sie basiert auf drei klinischen Faktoren, nämlich dem Alter der Patientin, dem Karnofsky-Index und der Kontrolle der extrakraniellen Erkrankung. Die Patientinnen werden anhand dieser Faktoren in drei Gruppen eingeteilt. So wird die mediane Überlebenszeit geschätzt und diese Einteilung fließt auch in die Therapiewahl mit ein (72,82,83).

RPA-Klasse	Definition	Mediane Überlebenszeit (Monate)
I	KPS \geq 70, Alter < 65 Jahre, systemische Erkrankung kontrolliert	7,1
II	Alle anderen	4,2
III	KPS < 70	2,3

Abbildung 7: RPA-Klassifikation (84)

Der Graded Prognostic Assessment (GPA) ist ein neuer prognostischer Index, der vor allem auch die Anzahl der Hirnmetastasen berücksichtigt. Beim GPA werden das Alter, der Karnofsky-Index, die extrakraniellen Metastasen und die Anzahl der Hirnmetastasen (eine, zwei bis drei oder mehr als drei) zur Berechnung der Überlebenszeit herangezogen (83).

Sperduto und andere haben einen neuen Index entwickelt, der auch den HER2 Status und den Hormonrezeptorstatus mit in die Prognoseeinschätzung einfließen lässt. Dabei werden die Tumore in folgende Subtypen eingeteilt: basal (triple negativ oder HER2/ER/PR negativ), Luminal A (HER2 negativ, ER/PR positiv), Luminal B (HER2/ER/PR positiv) und HER2 (HER2 positiv, ER/PR negativ) (70,85). Dieser Index ist in Abbildung 8 dargestellt.

Mammakarzinom-Subtypen und prognostischer Index bei Hirnmetastasen (nach Sperduto, 2011)

Punkte	0	0,5	1	1,5	2	Maximale Punktzahl 4
KPS	< 50	60	70-80	90-100		
Genetischer Subtyp	basal		Luminal A	HER2	Luminal B	
Alter	> 60	< 60				

Abbildung 8: Mammakarzinom-Subtypen und prognostischer Index bei Hirnmetastasen (70)

Aus diesem Index lässt sich dann das mediane Überleben der Patientinnen mit Hirnmetastasen ablesen (siehe Abbildung 9).

Mammakarzinom-Subtypen und medianes Überleben (Monate) mit Hirnmetastasen (nach Sperduto, 2011)

Punkte	0-1	1,5-2,0	2,5-3,0	3,5-4,0
Medianes Überleben	3,4	7,7	15,1	25,3

Abbildung 9: Mammakarzinom-Subtypen und medianes Überleben (Monate) mit Hirnmetastasen (70)

Somit haben Patientinnen, die älter als 60 Jahre sind, ein triple-negatives Karzinom haben und einen schlechten klinischen Zustand (KPS < 50) aufweisen, die schlechteste Prognose und die kürzeste mediane Überlebenszeit (70,85).

Es wurde speziell für Brustkrebspatientinnen mit Hirnmetastasen, die mit einer Ganzhirnbestrahlung behandelt werden, eine neue Einteilung entwickelt, die die Prognose-Einschätzung erleichtern soll. Folgende Faktoren werden beurteilt: der Karnofsky-Index (RPA Klasse I und II versus III), Beurteilung der Lymphopenie ($> 0.7 \times 10^9/L$ versus $\leq 0.7 \times 10^9/L$) und der Hormonrezeptorstatus (positiv versus negativ). Anhand dieser Faktoren werden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt und so die mittlere Überlebenszeit eingeschätzt. Eine RPA-Klasse von III, eine Lymphopenie von $\leq 0.7 \times 10^9/L$ und ein negativer Hormonrezeptorstatus gelten als ungünstige Faktoren. Patientinnen, die keine ungünstigen Prognosefaktoren aufweisen, überleben im Mittel 15 Monate, mit nur einem ungünstigen Faktor überleben sie im Durchschnitt 5 Monate und Patientinnen mit mehr als einem ungünstigen Faktor haben die schlechteste mittlere Überlebenszeit mit nur 3 Monaten (69,77,86).

Ohne Therapie überleben Patientinnen mit multiplen Hirnmetastasen im Durchschnitt nur einen Monat. Durch eine symptomatische Therapie mit Steroiden beträgt die Überlebenszeit etwa zwei Monate. Die palliative Ganzhirnbestrahlung verlängert das durchschnittliche Gesamtüberleben im Vergleich zu einer alleinigen Steroidtherapie um etwa das Doppelte bis Dreifache, also auf 3 bis 6 Monate. Aber nur 10 bis 20 % der Patientinnen leben mit einer Kombinationstherapie von Bestrahlung und Steroide länger als 1 Jahr. Bei Patientinnen mit einer neurochirurgisch oder radiochirurgisch entfernten singulären Hirnmetastase und gutem Allgemeinzustand, kann ein Überleben bis zu 16 Monaten erreicht werden (40,69,71,72).

Folgende Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko einher, im Laufe des Krankheitsgeschehens Hirnmetastasen zu entwickeln: HER-2 Positivität, Östrogenrezeptor Negativität, junges Alter, der Nodalstatus, hohes Tumorgrading und eine Tumorgöße von über zwei Zentimetern. Patientinnen mit triple negativem Mammakarzinom haben das höchste Risiko Hirnmetastasen zu entwickeln (77,85).

2. Material und Methoden

Da in der Analyse patientenrelevante Daten verwendet wurden, war ein Antrag an die Ethikkommission der medizinischen Universität Graz notwendig. Dieser wurde vor Beginn der Arbeit gestellt, das Votum der Ethikkommission war positiv.

2.1. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Behandlungsergebnisse nach einer palliativen Strahlentherapie von Hirnmetastasen bei Patientinnen mit Mammakarzinom. Es soll untersucht werden, ob es Faktoren gibt, die die Prognose beeinflussen und gegebenenfalls damit eine bessere Selektion von Patientinnen für die palliative Ganzhirnbestrahlung erzielt werden kann. Dabei werden unter anderem die Auswirkungen bestimmter Faktoren, wie zum Beispiel Verabreichung einer systemischen Therapie oder das Tumorstadium, auf das Überleben nach der palliativen Ganzhirnbestrahlung untersucht. Weiters wird untersucht, ob es bestimmte Parameter gibt, die die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen beeinflussen.

2.2. Studienaufbau

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die an der Grazer Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie durchgeführt wurde. Es erfolgte eine Analyse der Krankenakten und Ambulanzkarten von Patientinnen, mit der Diagnose cerebrale Metastasen in Folge eines Mammakarzinoms, die in den Jahren 2000 bis 2010 mit einer palliativen Ganzhirnbestrahlung behandelt wurden. Zur retrospektiven Analyse wurden Daten von insgesamt 128 Patientinnen verwendet.

Für diese Studie wurden keine Geld- oder Sachmittel der Medizinischen Universität Graz benötigt. Es wurden nur Frauen in die Studie eingeschlossen, und daher lassen sich die gewonnenen Daten nicht auf Männer übertragen.

2.3. Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 128 Patientinnen, auf die folgende Kriterien zutrafen:

- Weibliches Geschlecht
- Ein Mammakarzinom in der Anamnese

- Histologisch gesicherte cerebrale Metastasierung des Mammakarzinoms
- Durchführung einer palliativen Ganzhirnbestrahlung in den Jahren von 2000 bis 2010 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz

2.4. Datenerhebung

Die zu erhebenden Parameter wurden aus den zum Teil schon archivierten Patientenakten entnommen, fehlende Daten wurden mit Hilfe des MEDOCS-Systems und des österreichischen Krebsregisters ergänzt. Mit dem Computerprogramm Microsoft Excel wurden die erhobenen Daten in tabellarischer Form organisiert und später einer statistischen Auswertung zugeführt. Aus jeder Krankenakte wurden insgesamt 63 Parameter erhoben, unter anderem Parameter über:

- Das Mammakarzinom, zum Beispiel das Datum der Erstdiagnose, Tumorstadium, Tumortyp, Malignitätsgrad, Rezeptorstatus, neoadjuvante sowie adjuvante Therapiemaßnahmen, Zeitpunkt und Lokalisation von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen.
- Die Hirnmetastasierung, zum Beispiel Zeitpunkt der Hirnmetastasierung, Anzahl und Therapie und Therapieansprechen.
- Den weiteren Krankheitsverlauf nach der palliativen Ganzhirnbestrahlung, zum Beispiel Progressionsart und -zeitpunkt, palliative Therapiemaßnahmen, das Datum des letzten Kontaktes, im Falle des Todes die Todesursache und das Sterbedatum.

2.5. statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS 18.0 und Microsoft Excel.

Es ist anzumerken, dass aufgrund teilweise fehlender Daten nicht alle Tests mit der vollständigen Fallzahl ($n = 128$) durchgeführt werden konnten. Für die statistischen Testungen wurde $\alpha = 0,05$ als Signifikanzgrenze verwendet und somit bei p-Werten $< 0,05$ von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen.

Bei der Auswertung wurden folgende Ansätze gestellt:

- Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Auftreten von Hirnmetastasen
- Das Gesamtüberleben der Patientinnen nach der Ganzhirnbestrahlung

Es wurde untersucht, ob bestimmte Parameter Einfluss auf die Zeit zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und dem Auftreten von Hirnmetastasen haben. Folgende Faktoren wurden analysiert:

- Alter bei Erstdiagnose
- Verabreichung neoadjuvanter Chemo-, Immun-, oder Hormontherapie
- Adjuvante Systemtherapie (Chemo-, Immun-, und Hormontherapie)
- Art der Operation
- Minimaler Resektionsabstand des Operationspräparates
- Histologischer Typ
- Blutgefäßinvasion
- Lymphgefäßinvasion
- Grading
- Vergleich des Tumorgrades – Grad 3 und 4 versus Grad 1 und 2
- Tumorgröße des Primärtumors mittels T-Klassifikation
- Lymphknotenbefall mittels N-Klassifikation
- Hormonrezeptorstatus (Östrogen und Progesteronrezeptor)
- HER2 Status
- Extracerebrale Fernmetastasierung (pulmonal, ossär, hepatisch oder andere Lokalisationen)

Weiters wurde untersucht, ob bestimmte Parameter Einfluss auf die Überlebenszeit nach der Ganzhirnbestrahlung haben. Dabei wurden dieselben Parameter wie bei der Analyse für das Auftreten von Hirnmetastasen verwendet und zusätzlich noch folgende Faktoren analysiert:

- Anzahl der Hirnmetastasen – Unterscheidung zwischen singular (1 - 3) oder multipel (> 4)
- Einsatz von Gammaknife
- Einsatz von Neurochirurgie
- Abbruch oder Pause der Ganzhirnbestrahlung
- Therapieansprechen
- Chemotherapie nach Strahlentherapie

2.6. Datenschutz

Um einen ausreichenden Datenschutz zu gewährleisten wurden alle Patientinnen fortlaufend nummeriert, pseudonymisiert und anschließend erfolgte die statistische Auswertung. Auf die Originaldaten haben nur autorisierte Personen Zugriff. Die pseudonymisierten Daten wurden auf einem Computer mit Zugriffsbeschränkung an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie gespeichert und ausgewertet.

3. Ergebnisse und Diskussion

Im nachfolgenden Teil werden zuerst die erhobenen Patientinnencharakteristika des Studienkollektivs kurz beschrieben und deren Verteilung tabellarisch dargestellt. Darauf folgt die Darstellung der Zeitanalysen und anschließend die Verteilung und Analyse der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen bzw. auf das Gesamtüberleben nach der Ganzhirnbestrahlung. Eine genaue Beschreibung und Interpretation der Charakteristika erfolgt nur bei den statistisch signifikanten Faktoren.

Aufgrund teilweise fehlender Daten konnten nicht alle Tests mit der vollständigen Fallzahl ($n = 128$) durchgeführt werden. Die fehlenden bzw. unbekanntenen Werte gehen nicht in die prozentuelle Verteilung und Berechnung mit ein.

3.1. Studienkollektiv

3.1.1. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der 128 Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 52 Jahren. Das mediane Erkrankungsalter betrug 52,59 Jahre, wobei die jüngste Patientin mit 28 Jahren und die älteste Patientin mit 77 Jahren diagnostiziert wurde.

Zur Veranschaulichung kann ein Boxplot in Abbildung 10 betrachtet werden.

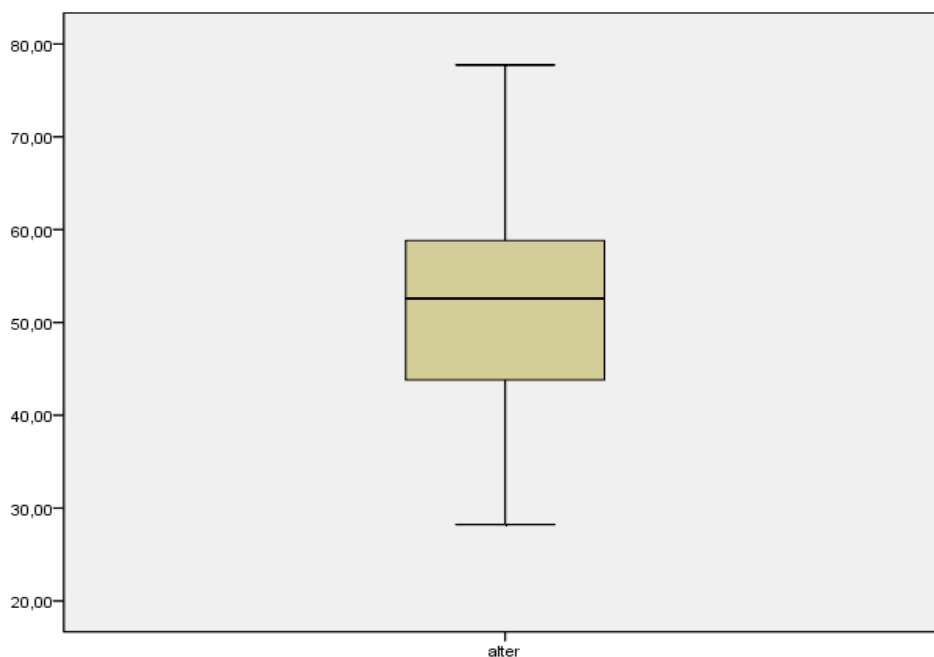


Abbildung 10: Boxplot der Altersverteilung (Alter in Jahren)

3.1.2. Verteilung der tumorspezifischen Charakteristika

Im untersuchten Kollektiv wies die Mehrzahl der Patientinnen mit 45,5 % ein Karzinom im pathologischen T1 Stadium auf. Dieses Ergebnis dürfte auf den heutigen Früherkennungsmaßnahmen beruhen, weshalb die Tumore immer öfter in früheren Stadien detektiert werden. Bei 13 Patientinnen (11,6 %) lag ein Karzinom im prognostisch ungünstigeren T4 Stadium vor.

Von den 128 Patientinnen hatte die Mehrheit von 61 Patientinnen (53 %) einen Lymphknotenbefall und bei 54 (47 %) waren die Lymphknoten nicht befallen. Von den Lymphknoten positiven Patientinnen befanden sich 48 (41,7 %) im N1 Stadium und nur ein kleiner Teil von 4,3 % hatte mehr als 10 befallene Lymphknoten, was einem N3 Stadium entspricht.

Der Anteil der Patientinnen mit einem invasiv-ductalen Karzinom überwog mit 84,3 % deutlich. Andere histologische Subtypen kamen nur bei insgesamt 15,7 % der Patientinnen vor.

Am häufigsten, mit einem Anteil von 71,3 %, wiesen 87 Patientinnen einen niedrig differenzierten G3 Tumor auf. Keines der Mammakarzinome wies eine G1 Differenzierung auf.

Im untersuchten Kollektiv zeigte die Mehrheit der Patientinnen mit 88,5 % keine Blutgefäßinvasion und nur ein kleiner Teil mit 11,5 % wies eine Blutgefäßinvasion auf. Bei einem kleinen Anteil mit 36,1 % kam es zu einer Lymphgefäßinvasion durch den Tumor.

Bei 50 Patientinnen (42,4 %) war das Karzinom Östrogenrezeptor-positiv. Annähernd gleich ist auch der Anteil der Progesteronrezeptor-positiven Karzinome mit 41,9 %.

Anders verhielt sich die Verteilung des HER2 Rezeptorstatus. Hierbei überwog der Anteil der HER2-positiven Karzinome mit 31 (53,4 %). Diesbezüglich lagen aber nur bei 58 Patientinnen Daten vor. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die Bestimmung des HER2 Rezeptors eine relativ neue, standardmäßig durchgeführte, diagnostische Methode ist und der Status früher nicht erhoben wurde.

In nachfolgender Tabelle 1 sind die tumorspezifischen Charakteristika und deren Verteilung detailliert aufgelistet.

Charakteristika	Anzahl der Patientinnen	Prozentuelle Verteilung
Primäres Tumorstadium		
T1	51	45,5 %
T2	44	39,3 %
T3	4	3,6 %
T4	13	11,6 %
TX	16	-
Lymphknotenbefall		
N0	54	47,0 %
N1	48	41,7 %
N2	8	7,0 %
N3	5	4,3 %
NX	13	-
Histologischer Typ		
invasiv ductal	107	84,3 %
andere Histologie	20	15,7 %
unbekannt	1	-
Grading		
G2	34	27,9 %
G3	87	71,3 %
G4	1	0,8 %
unbekannt	6	-
Blutgefäßinvasion		
ja	14	11,5 %
nein	108	88,5 %
unbekannt	6	-
Lymphgefäßinvasion		
ja	44	36,1 %
nein	78	63,9 %
unbekannt	6	-
Östrogenrezeptorstatus		
positiv	50	42,4 %
negativ	68	57,6 %
unbekannt	10	-
Progesteronrezeptorstatus		
positiv	49	41,9 %
negativ	68	58,1 %
unbekannt	11	-
HER2 Rezeptorstatus		
positiv	31	53,4 %
negativ	27	46,6 %
unbekannt	70	-

Tabelle 1: Auflistung und Verteilung der tumorspezifischen Charakteristika

3.1.3. Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika bezüglich Mamma

Von den 128 Patientinnen wurden nur 24 Frauen (18,8%) mit einer neoadjuvanten Chemo-, Immun-oder Hormontherapie behandelt. Eine adjuvante Chemotherapie war

bei einer Mehrheit von 66 Patientinnen (53,7 %) notwendig, die Behandlung mit einer adjuvanten Hormontherapie kam nur bei 44 Frauen (35,8 %) zum Einsatz. Nur 6 Patientinnen (4,7 %) erhielten eine adjuvante Herceptintherapie. Der Grund dafür könnte sein, dass dies eine relativ neue Behandlungsoption ist und bei einem Großteil der Patientinnen zum Zeitpunkt der Behandlung noch nicht zur Verfügung stand.

Bei der lokalen Behandlung des Mammakarzinoms war die brusterhaltende Operation die am häufigsten angewandte Operationsform. Sie wurde in 60,6 % der Fälle durchgeführt. Dies spiegelt auch den Trend, weg von der radikalen Mastektomie, hin zu brusterhaltenden Karzinomentfernung, wider. Nach der Brustoperation konnte bei einem Großteil der Patientinnen mit 110 (87,3 %) ein tumorzellenfreier Resektionsrand erreicht werden. Nur in 5,6 % der Fälle konnte die Resektion nicht im Gesunden durchgeführt werden.

In Tabelle 2 sind die therapiespezifischen Charakteristika und deren Verteilung aufgelistet.

Charakteristika	Anzahl der Patientinnen	Prozentuelle Verteilung
neoadjuvante Chemo-, Immun, oder Hormontherapie		
ja	24	18,8 %
nein	104	81,2 %
adjuvante Chemotherapie		
ja	66	53,7 %
nein	57	46,3 %
unbekannt	5	-
adjuvante Hormontherapie		
ja	44	35,8 %
nein	79	64,2 %
unbekannt	5	-
adjuvante Herceptintherapie		
ja	6	4,7 %
nein	122	95,3 %
Art der Brustoperation		
brusterhaltend	77	60,6 %
Ablatio	41	32,3 %
nur Probeexcision	9	7,1 %
unbekannt	1	-
Resektionsrand an der Brust		
im Gesunden	110	87,3 %
nicht im Gesunden	7	5,6 %
nur Biopsie	9	7,1 %
unbekannt	2	-

Tabelle 2: Auflistung und Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika (Mamma)

3.1.4. Verteilung der Metastasierung

Bei 61 Patientinnen (47,7 %) kam es zum Auftreten von Lungenmetastasen und bei 63 (49,2 %) traten Knochenmetastasen auf. Zu einer metastatischen Absiedelung in die Leber kam es bei 52 Frauen (40,6 %) und zusätzlich traten bei 42 Patientinnen (32,8 %) auch Metastasen in anderen Lokalisationen außer den oben genannten auf.

Bei der Mehrheit von 90 Patientinnen (70,3 %) traten die cerebralen Metastasen multipel auf und bei einem kleinen Teil von 38 Patientinnen (29,7 %) waren nur singuläre Hirnmetastasen nachzuweisen.

In Tabelle 3 ist die Verteilung der Metastasen aufgelistet.

Charakteristika	Anzahl der Patientinnen	Prozentuelle Verteilung
Lungenmetastasen		
ja	61	47,7 %
nein	67	52,3 %
Knochenmetastasen		
ja	63	49,2 %
nein	65	50,8 %
Lebermetastasen		
ja	52	40,6 %
nein	76	59,4 %
Anzahl Hirnmetastasen		
singulär (1 - 3)	38	29,7 %
multipel (≥ 4)	90	70,3 %
Metastasen anderer Lokalisation		
ja	42	32,8 %
nein	86	67,2 %

Tabelle 3: Auflistung und Verteilung der Metastasierung

3.1.5. Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika bezüglich Gehirnmastasen

Bezüglich der lokalen Therapie der Hirnmetastasen wurde nur bei 18 Patientinnen (14,1 %) eine neurochirurgische Exstirpation durchgeführt, und nur bei 13 (10,2 %) kam eine Gamma-Knife Behandlung zum Einsatz. Danach war bei Ihnen noch eine Ganzhirnbestrahlung notwendig, unter anderem auf Grund unvollständiger chirurgischer Entfernung der Metastasen oder als additive Therapie, um die Rezidivwahrscheinlichkeit zu senken. Der geringe Einsatz von chirurgischen oder radiochirurgischen Maßnahmen ist möglicherweise dadurch begründet, dass im untersuchten Kollektiv die Mehrzahl der Patientinnen an multiplen Hirnmetastasen

litt. Bei multipler cerebraler Metastasierung gilt die Ganzhirnbestrahlung als Standardtherapie.

Nach der Ganzhirnbestrahlung zeigten 42 Patientinnen (66,6 %) ein Ansprechen auf die Bestrahlung im Sinne einer kompletten Remission oder Regredienz der Hirnmetastasen. Bei 65 Patientinnen lagen diesbezüglich jedoch keine Daten vor, da nach der Ganzhirnbestrahlung keine Magnetresonanz- oder Computertomographie durchgeführt wurde.

Bei einem Großteil der Patientinnen verlief die Ganzhirnbestrahlung ohne Zwischenfälle und die geplante Dosis konnte ohne Pause und ohne vorzeitigen Abbruch verabreicht werden. Nur bei einem kleinen Teil von 7 Patientinnen (5,5 %) musste die Bestrahlung wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig abgebrochen werden. Die Mehrheit von 77 Patientinnen (60,2 %) erhielt nach der Ganzhirnbestrahlung noch eine systemische Therapie.

Die genaue Verteilung der Charakteristika ist in Tabelle 4 dargestellt.

Charakteristika	Anzahl der Patientinnen	Prozentuelle Verteilung
neurochirurgische Exstirpation		
ja	18	14,1 %
nein	110	85,9 %
Gammaknife Behandlung		
ja	13	10,2 %
nein	115	89,8 %
Ansprechen auf Ganzhirnbestrahlung		
komplette Remission	6	9,5 %
Regredienz	36	57,1 %
unveränderter Zustand	3	4,8 %
Progression	18	28,6 %
unbekannt	65	-
Abbruch oder Pause der Ganzhirnbestrahlung		
ja	7	5,5 %
nein	121	94,5 %
Systemtherapie nach Ganzhirnbestrahlung		
ja	77	60,2 %
nein	51	39,8 %

Tabelle 4: Auflistung und Verteilung der therapiespezifischen Charakteristika (Gehirn)

3.2. Zeitanalysen

Bei dieser Studie wurde ein Augenmerk auf zwei Zeitspannen gelegt. Einerseits wurde analysiert, wie lange es ab dem Diagnosezeitpunkt dauert, bis es zu einer cerebralen Metastasierung kommt, und andererseits wurde die Dauer des Gesamtüberlebens nach einer palliativen Ganzhirnbestrahlung untersucht.

Die mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Auftreten von cerebralen Metastasen betrug 43 Monate und der Mittelwert lag bei 67,83 Monaten.

Nach einer Ganzhirnbestrahlung betrug die mediane Überlebenszeit 3 Monate, der Mittelwert der Überlebenszeit lag bei 6,38 Monaten. Das Ergebnis der durchschnittlichen Überlebenszeit überrascht nicht, da auch in der Literatur ähnliche Zeiträume zu finden sind. Dies deckt sich mit anderen Überlebenszeitanalysen und zeigt, dass eine Ganzhirnbestrahlung die Prognose der Patientin um 3 - 6 Monate verlängern kann.

Zum Zeitpunkt der Studie war bereits ein Großteil der Patientinnen von 64,1 % verstorben und 35,9 % lebten noch. Die jüngste Patientin verstarb im Alter von 31,5 Jahren und die älteste mit 78,8 Jahren an den Folgen des Karzinoms. Das Durchschnittsalter bei Eintritt des Todes liegt bei 56,9 Jahren. Diese Verteilung ist in Abbildung 11 zu sehen.

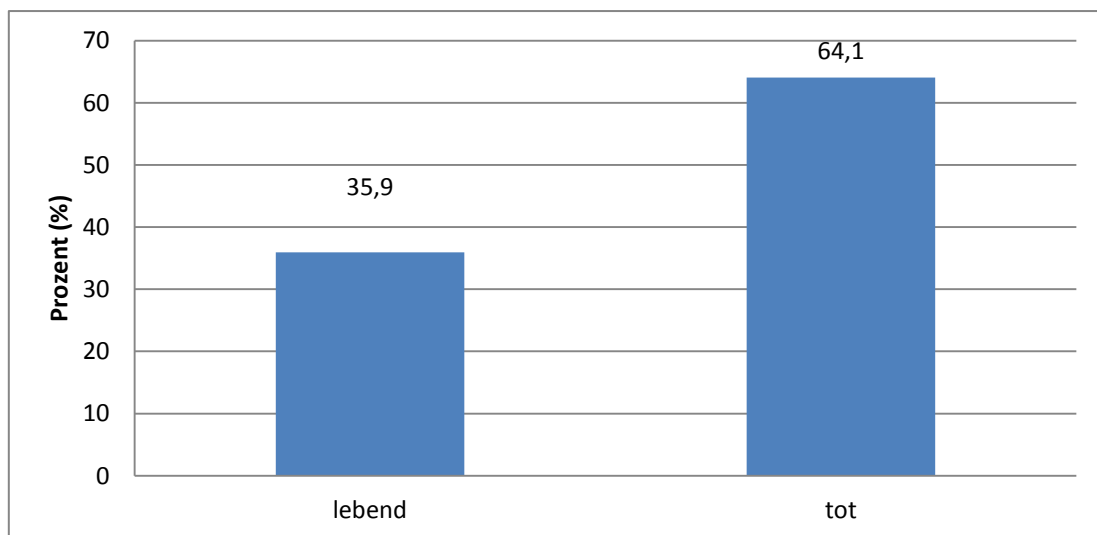


Abbildung 11: Verteilung lebend – tot

3.3. Analyse der Risikofaktoren

Bei der statistischen Analyse wurde evaluiert, welche Faktoren Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen haben und weiters welche Faktoren die Überlebenszeit nach einer Ganzhirnbestrahlung beeinflussen. Es wurde der Einfluss von verschiedenen klinischen, tumor- und therapiespezifischen Parametern untersucht. Im nachfolgenden Teil werden die Häufigkeitsverteilungen der Risikofaktoren, die statistische Signifikanz (p-Wert und Hazard-Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95 %) der Faktoren präsentiert und eine interpretative Schlussfolgerung angefügt.

Anmerkung: Um die Übersichtlichkeit zu wahren, werden im Folgenden nur die statistisch signifikanten Werte zum Auftreten von Hirnmetastasen und anschließend zum Gesamtüberleben ausführlich dargestellt. Die nicht signifikanten Werte werden der Vollständigkeit halber danach tabellarisch aufgelistet.

3.3.1. Verteilung der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen

3.3.1.1. *Alter bei Erstdiagnose*

Wie bereits oben erwähnt, betrug der Median des Alters der Patientinnen 52,59 Jahre und der Mittelwert lag bei 51,74 Jahre. Eine statistische Analyse des Alters bei Diagnosestellung zeigte, dass das Alter mit einem p-Wert von 0,006 (HR = 1,02; 95% KI von 1,0 - 1,04) einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen hat. Je älter die Patientin war, desto kürzer war das Intervall bis zum Auftreten von Hirnmetastasen.

3.3.1.2. *Lymphgefäßinvasion*

Bei 36,1 % der Tumore kam es zu einer Lymphgefäßinvasion durch Tumorzellen und in 63,9 % der Fälle lag keine Invasion vor. Bei 6 Patientinnen waren diesbezüglich keine Daten erhebbbar. Die Verteilung der Lymphgefäßinvasion ist in Abbildung 12 zu sehen.

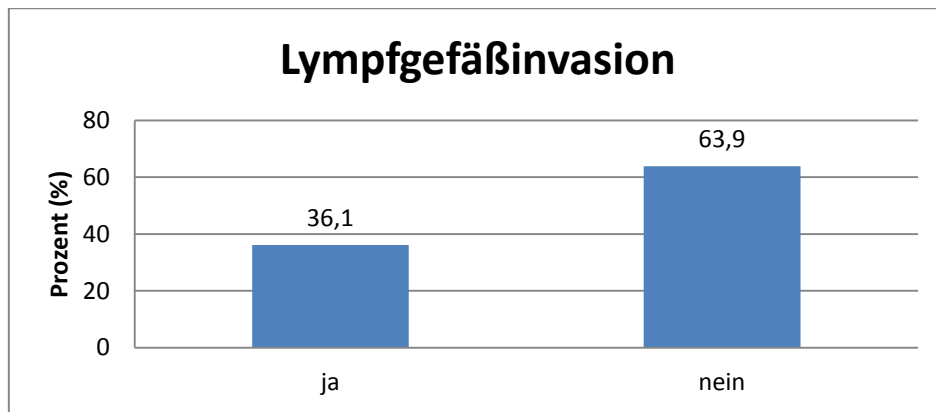


Abbildung 12: Verteilung der Lymphgefäßinvasion

Die Lymphgefäßinvasion hatte mit einem p-Wert von 0,009 (HR = 1,65; 95 % KI von 1,13 - 2,41) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur cerebralen Metastasierung. Ein Lymphgefäßeinbruch zeigte sich als prädiktiv für ein kürzeres Intervall bis zum Auftreten von Hirnmetastasen. Dies stimmt mit der allgemeinen Erkenntnis überein, dass das Vorhandensein von Karzinomzellen in Lymphgefäßen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einhergeht.

3.3.1.3. Östrogenrezeptorstatus

42,4 % der Mammakarzinome des Patientenkollektivs waren Östrogenrezeptor positiv und 57,6 % zeigten einen negativen Rezeptorstatus. 10 Patientinnen konnten auf Grund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden. Die Abbildung 13 zeigt die graphische Verteilung des Östrogenrezeptorstatus.

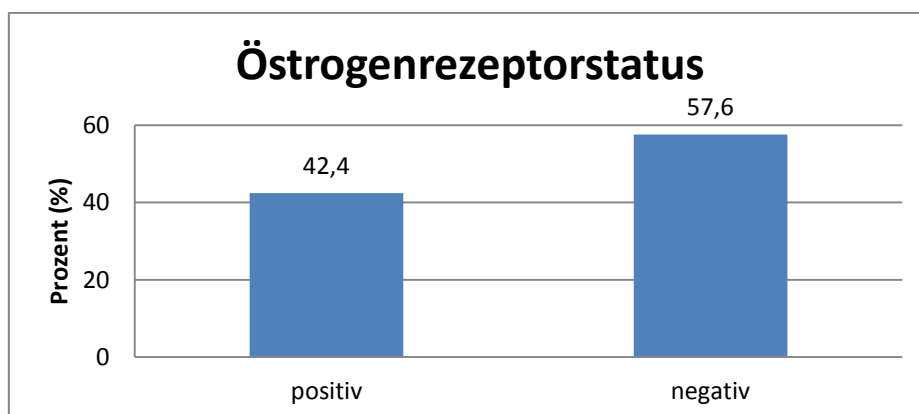


Abbildung 13: Verteilung der Östrogenrezeptorstatus

Der Östrogenrezeptorstatus zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen mit einem p-Wert von 0,003 (HR = 0,561; 95 % KI von 0,38 - 0,81). Östrogenrezeptor Positivität war prädiktiv für ein längeres Intervall bis zum Auftreten von Hirnmetastasen. Diese Erkenntnis, dass Hirnmetastasen eher bei negativem Östrogenrezeptorstatus auftreten, stimmt mit anderen Forschungsergebnissen überein.

3.3.1.4. Progesteronrezeptorstatus

Die Verteilung des Progesteronrezeptorstatus ist unter den Mammakarzinomen ähnlich der Verteilung des Östrogenrezeptorstatus. Im Patientenkollektiv waren 41,9% der Mammakarzinome Progesteronrezeptor-positiv und 58,1 % waren negativ. Bei 11 Patientinnen waren diesbezüglich keine Daten erhebbbar. Die Abbildung 14 zeigt die graphische Darstellung.

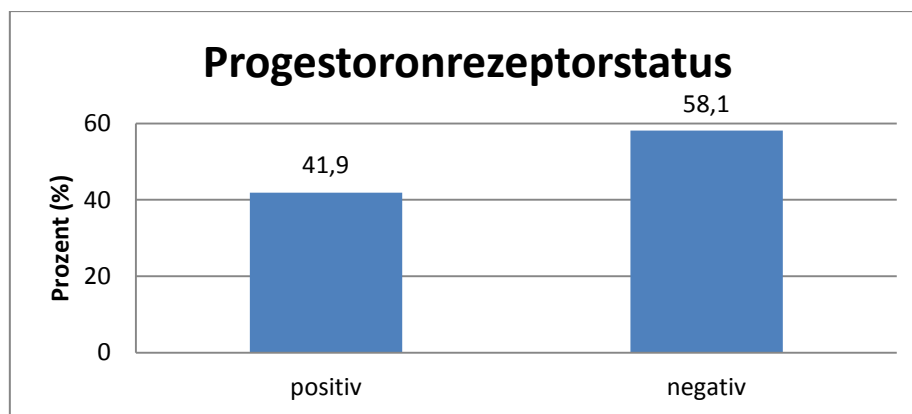


Abbildung 14: Verteilung der Progesteronrezeptorstatus

Der Zusammenhang zwischen dem Progesteronrezeptorstatus und der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen war hochsignifikant mit einem p-Wert von < 0,001 (HR = 0,477; 95 % KI von 0,321 - 0,71). Somit zeigte sich ein ähnliches Ergebnis wie beim Östrogenrezeptorstatus – ein positiver Progesteronrezeptorstatus war prädiktiv für ein späteres Auftreten von cerebralen Metastasen. Auch diese Erkenntnis stimmt mit den allgemeinen Forschungsergebnissen überein, dass es bei Patientinnen mit Progesteronrezeptor-positiven Karzinomen seltener zu einer Hirnmetastasierung kommt.

3.3.1.5. Lymphknotenstatus

Bei 47 % der Patientinnen lagen keine Metastasen in den Lymphknoten vor, bei 53% fand sich ein positiver Lymphknotenbefall. Unter den 53 % der Patientinnen mit metastatisch befallenen Lymphknoten, befand sich eine Mehrheit von 41,7 % im N1 Stadium (1-3 befallene Lymphknoten), 7 % im N2 Stadium (4-10 befallene Lymphknoten und nur ein kleiner Teil von 4,3 % befand sich im N3 Stadium (> 10 Lymphknoten befallen). Bei 13 Patientinnen waren diesbezüglich keine Daten eruiert. Die Verteilung ist in Abbildung 15 zu sehen.

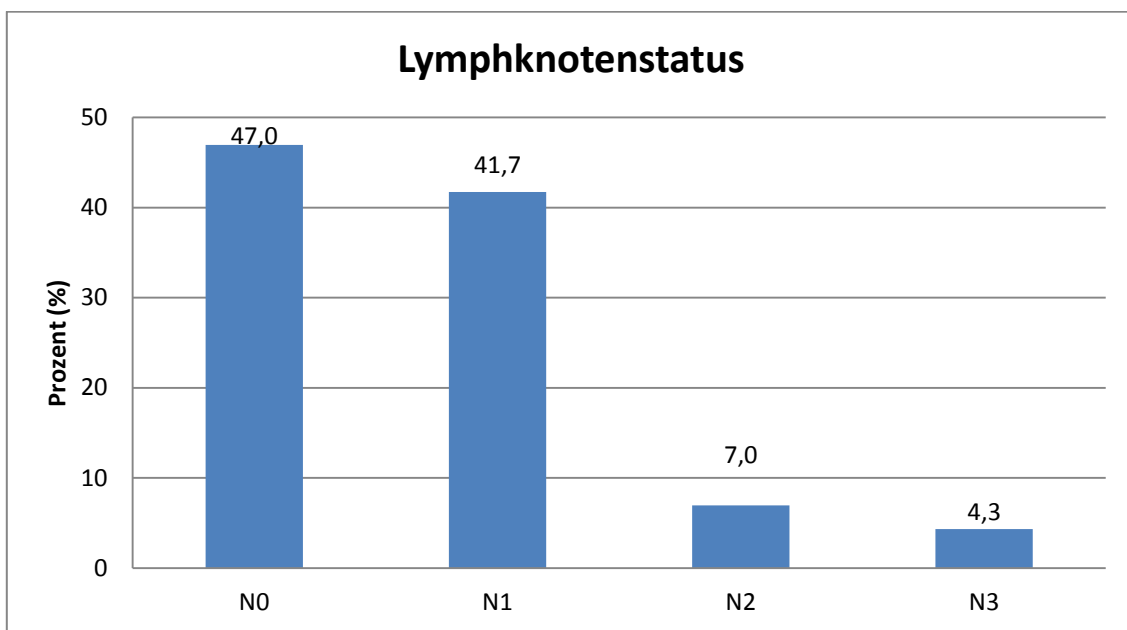


Abbildung 15: Verteilung des Lymphknotenstatus

Der Lymphknotenstatus zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen und einem p-Wert von 0,036 (HR = 1,213; 95 % KI von 1,013 - 1,452). Das relative Risiko für die Entwicklung von Hirnmetastasen stieg mit der Anzahl tumorbefallener Lymphknoten bzw. steigendem N-Stadium an. Dieses Ergebnis ist nicht unerwartet, da ein metastatischer Befall der Lymphknoten signalisiert, dass bereits eine Streuung der Tumorzellen stattgefunden hat. Wenn die Lymphknoten schon befallen sind, dann ist das Risiko einer weiteren Ausbreitung der Tumorzellen im Organismus sehr hoch. Daher ist es nicht verwunderlich, dass ein Befall der Lymphknoten mit einem kürzeren Intervall bis zum Auftreten von Hirnmetastasen zusammenhängt.

3.3.1.6. Grading

Am häufigsten, mit einem Anteil von 71,3 %, wiesen die Patientinnen einen niedrig differenzierten Grad 3 Tumor auf. An zweiter Stelle mit 27,9 % standen die mittelgradig differenzierten Grad 2 Tumore. Nicht differenzierte Grad 4 Karzinome kamen nur zu 0,8 % und hochdifferenzierte Grad 1 Tumore kamen bei keiner einzigen Patientin vor. Bei 6 Patientinnen konnten keine Daten bezüglich des Tumorgades eruiert werden. Zum Teil konnte am Präparat kein Grading durchgeführt werden, da die Patientinnen nach einer neoadjuvanten Chemotherapie eine vollständige Tumorremission aufwiesen. Die Verteilung der Tumorgrade ist in Abbildung 16 zu sehen.

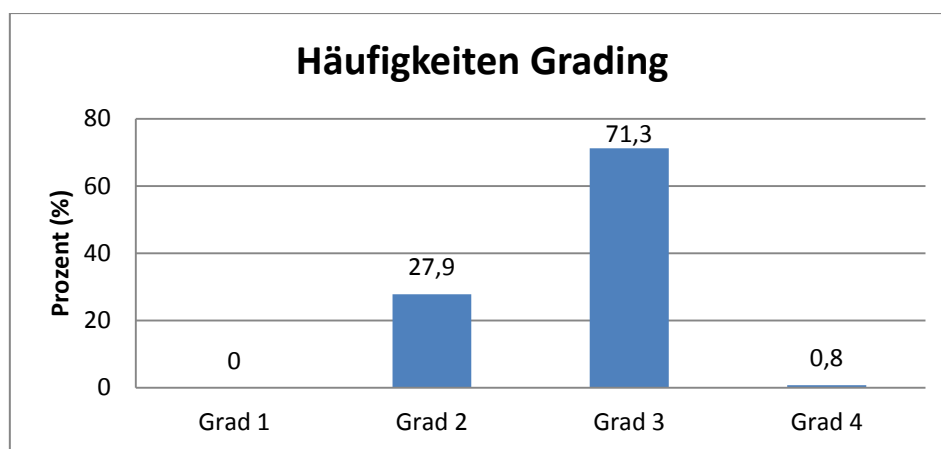


Abbildung 16: Verteilung des Tumorgades

Aufgrund der geringen Fallzahl der Patientinnen mit Tumorgade 1 und 4 wurden für die statistische Analyse die vier Tumorgade in zwei Gruppen zusammengefasst und der Einfluss auf die Zeit bis zur cerebralen Metastasierung von Tumorgade 3 und 4 versus Tumorgade 1 und 2 analysiert. Es bestand ein statistischer Zusammenhang mit einem p-Wert von 0,039 (HR = 1,564; 95 % KI von 1,02 - 2,39). Je undifferenzierter der Tumor war, desto früher traten Hirnmetastasen auf. Dies beruht möglicherweise auf der Tatsache, dass undifferenzierte Tumore in der Regel hochmaligne sind und eine höhere Aggressivität aufweisen. Somit stimmt dieses Ergebnis mit der allgemeinen Erkenntnis überein, dass die Wahrscheinlichkeit Fernmetastasen zu bilden bei Patientinnen mit stärker entarteten Tumorzellen höher ist.

3.3.1.7. Neoadjuvante Chemo-, Immun- oder Hormontherapie

Eine neoadjuvante Chemo-, Immun-, oder Hormontherapie erhielt nur ein kleiner Teil (18,8 %) der Patientinnen. Bei der Mehrheit von 81,2 % wurde keine neoadjuvante Chemo-, Immun – oder Hormontherapie durchgeführt. Die Verteilung ist in Abbildung 17 zu sehen.

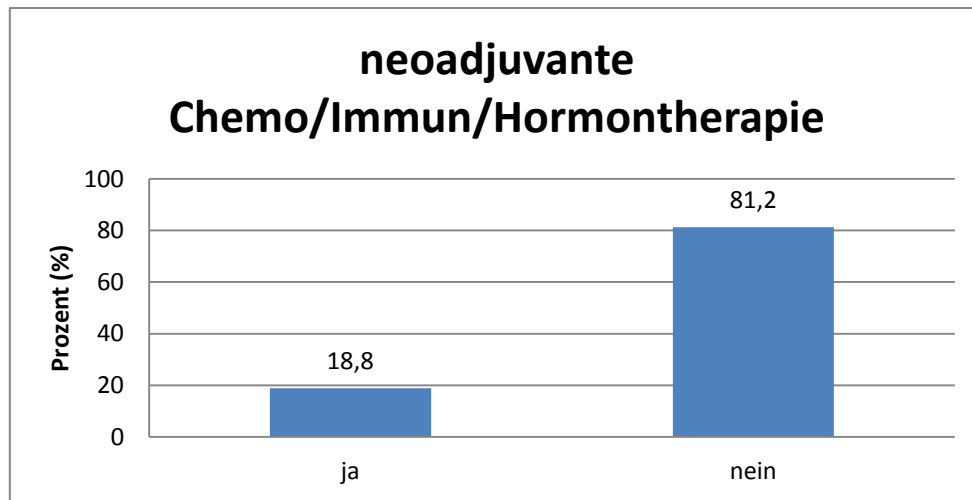


Abbildung 17: Verteilung der neoadjuvanten Chemo/Immun/Hormontherapie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer neoadjuvanten pharmakologischen Therapie und der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen mit einem p-Wert von 0,027 (HR = 1,683; 95 % KI von 1,06 - 2,67). Patientinnen, die eine neoadjuvante Therapie erhielten, litten früher an Hirnmetastasen, als Patientinnen, ohne neoadjuvante Therapie. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss man berücksichtigen, dass Frauen, die eine neoadjuvante Chemotherapie benötigen, sich in einer schlechteren Ausgangssituation befinden. Diese Patientinnen hatten primär eine lokal weit fortgeschrittene Erkrankung, wie zum Beispiel ein inflammatorisches Karzinom oder einen großen inoperablen Tumor, weshalb schon eine neoadjuvante Therapie notwendig war. Lokal fortgeschrittene Karzinome zeigen ein aggressives Wachstumsverhalten mit einer Infiltration der Haut, sowie der Lymph- und Blutgefäße und dadurch können sich die Tumorzellen auch über die Organgrenzen hinaus im ganzen Organismus ausbreiten.

3.3.1.8. *Adjuvante Chemotherapie*

Eine adjuvante Chemotherapie erhielt eine Mehrheit von 53,7 % und 46,3 % der Patientinnen erhielten keine. 5 Patientinnen konnten aus Mangel an Daten nicht berücksichtigt werden. Die Verteilung ist in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

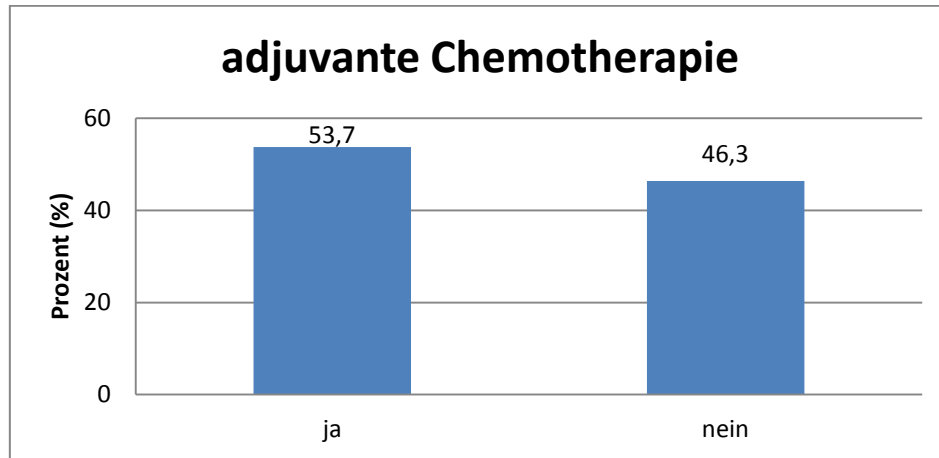


Abbildung 18: Verteilung der adjuvanten Chemotherapie

Bei der statistischen Analyse zeigte sich der Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapie und der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen mit einem p-Wert von 0,015 (HR = 1,598; 95 % KI von 1,094 - 2,336) als statistisch signifikant. Somit traten cerebrale Metastasen bei Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, früher auf. Dieses Ergebnis könnte damit zusammenhängen, dass diese Patientinnen (ähnlich wie bei der neoadjuvanten Chemotherapie) eine ungünstigere Ausgangssituation hatten. Eine adjuvante Chemotherapie ist bei Patientinnen indiziert, die generell ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen haben. Diese Patientinnen benötigten postoperativ eine systemische Chemotherapie, um das Rezidiv- und Metastasierungsrisiko zu senken bzw. die Heilungschancen zu erhöhen.

3.3.1.9. *Adjuvante Hormontherapie*

Eine Mehrheit der Patientinnen von 64,2 % erhielt eine adjuvante Hormontherapie, die restlichen 35,8 % erhielten keine. Bei 5 Patientinnen standen diesbezüglich keine Daten zur Verfügung. Die Verteilung ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

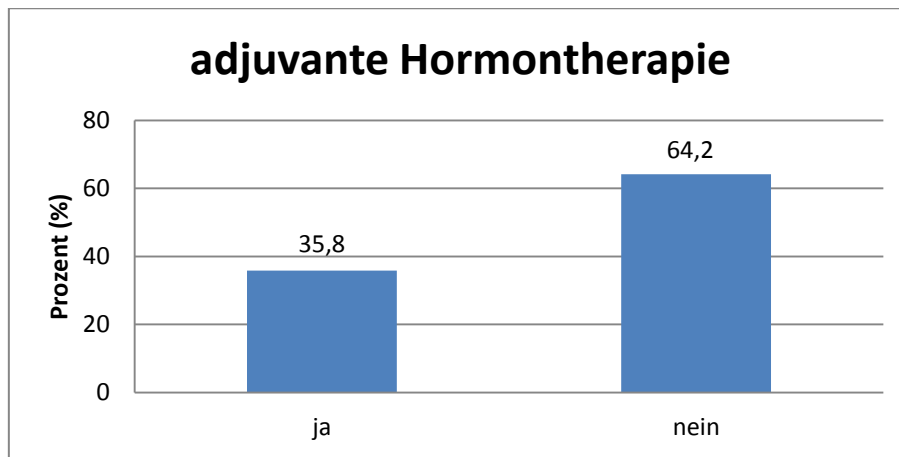


Abbildung 19: Verteilung der adjuvanten Hormontherapie

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer adjuvanten Hormontherapie und der Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen mit einem p-Wert von 0,022 (HR = 0,644; 95 % KI von 0,442 - 0,937). Dies bedeutet, dass bei Patientinnen mit einer adjuvant verabreichten Hormontherapie das Zeitintervall bis zum Auftreten von Hirnmetastasen größer war, im Vergleich zu Patientinnen ohne adjuvante Hormontherapie. Eine adjuvante Hormontherapie wird nur bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen angewandt und Hormonrezeptor-Positivität gilt als günstiger Prognosefaktor. Deshalb haben sich diese Patientinnen von vornherein in einer günstigeren Ausgangssituation befunden.

3.3.1.10. Ergänzungen

Der Vollständigkeit halber sei hier noch erwähnt, dass auch noch der Einfluss anderer Faktoren untersucht wurde, diese zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Diese Faktoren werden in Tabelle 5 aufgelistet.

Faktor	p-Wert	HR mit 95% KI
Art der Operation an der Brust	0,254	0,801 (0,546 - 1,173)
Minimaler Resektionsabstand nach Brustoperation	0,622	1,188 (0,599 - 2,355)
Blutgefäßinvasion	0,095	1,646 (0,917 - 2,957)
Tumorstadium (T)	0,127	1,154 (0,960 - 1,388)
HER2 Rezeptorstatus	0,8	0,935 (0,556 - 1,573)
Tumorhistologie	0,822	1,036 (0,762 - 1,408)
Adjuvante Herceptintherapie	0,255	1,619 (0,706 - 3,717)
Pulmonale Filiae	0,944	0,987 (0,693 - 1,406)
Ossäre Filiae	0,161	0,776 (0,545 - 1,106)
Hepatische Filiae	0,803	1,047 (0,728 - 1,508)
Filiae anderer Lokalisation	0,273	1,237 (0,846 - 1,809)

Tabelle 5: Auflistung der nicht signifikanten Faktoren mit p-Wert und HR

Unter den nicht statistisch signifikanten Faktoren zeigte am ehesten die Blutgefäßinvasion mit einem p-Wert von 0,095 eine statistische Relevanz. Der p-Wert war jedoch wie bei den anderen nicht signifikanten Charakteristika über 0,05 und somit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

3.3.2. Verteilung der Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben nach einer Ganzhirnbestrahlung

3.3.2.1. Erhalt einer Systemtherapie

Eine Mehrheit der Patientinnen mit 60,2 % erhielt nach der palliativen Ganzhirnbestrahlung noch eine systemische Therapie in Form einer Chemo-, Immun- oder Hormontherapie. 39,8 % der Patientinnen bekamen nach der Ganzhirnbestrahlung keine systemische Therapie mehr. Diesbezüglich waren die Daten aller 128 Patientinnen vorhanden. Eine graphische Darstellung der Verteilung ist in Abbildung 20 zu sehen.

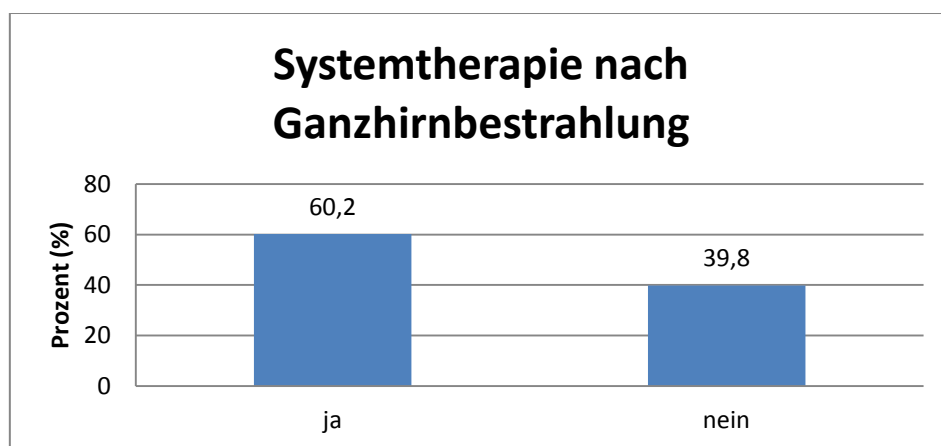


Abbildung 20: Verteilung der Verabreichung einer Systemtherapie nach der Ganzhirnbestrahlung

Es zeigte sich ein hochsignifikanter statistischer Zusammenhang zwischen dem Einsatz einer systemischen Chemo-, Immun- oder Hormontherapie nach der Ganzhirnbestrahlung und der Überlebenszeit der Patientinnen mit einem p-Wert von $< 0,001$ (HR = 0,350; 95 % KI von 0,210 - 0,583) und drückt somit einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit einer Systemtherapie nach der Bestrahlung aus. Daher haben Patientinnen in dieser Studie, die nach der Ganzhirnbestrahlung noch eine systemische Therapie bekamen, ein um 65 % geringeres Risiko zu versterben im Vergleich zu denen, die keine systemische Therapie mehr erhielten. Die Tatsache,

dass sich der Einsatz einer Systemtherapie nach der Ganzhirnbestrahlung als prognostisch günstig erweist, könnte auch dadurch begründet sein, dass man sie nur mehr Patientinnen verabreichte, die sich in einem guten Allgemeinzustand befanden. Patientinnen, bei denen nach der Ganzhirnbestrahlung keine systemische Therapie mehr zum Einsatz kam, waren in einem so schlechten klinischen Zustand, dass man sie nicht mehr mit einer Systemtherapie belasten konnte. Sie sind ohne Chemo-, Immun- oder Hormontherapie verstorben. Die systemische Therapie nach der Ganzhirnbestrahlung verlängert das Überleben, wobei man berücksichtigen muss, dass es sich dabei um eine Gruppe von Patientinnen gehandelt hat, bei der es noch sinnvoll und möglich war, eine systemische Therapie zu verabreichen, da diese Frauen von vornherein in einem prognostisch günstigeren, klinischen Zustand waren.

3.3.2.2. **Abbruch oder Pause der Ganzhirnbestrahlung**

Eine Mehrheit von 121 Patientinnen (94,5%) beendete die Ganzhirnbestrahlung ohne Zwischenfälle. Nur bei einem kleinen Teil von 7 Patientinnen (5,5%) musste die Bestrahlung aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes vorzeitig abgebrochen oder pausiert werden. Eine graphische Darstellung der Verteilung ist in Abbildung 21 zu sehen.

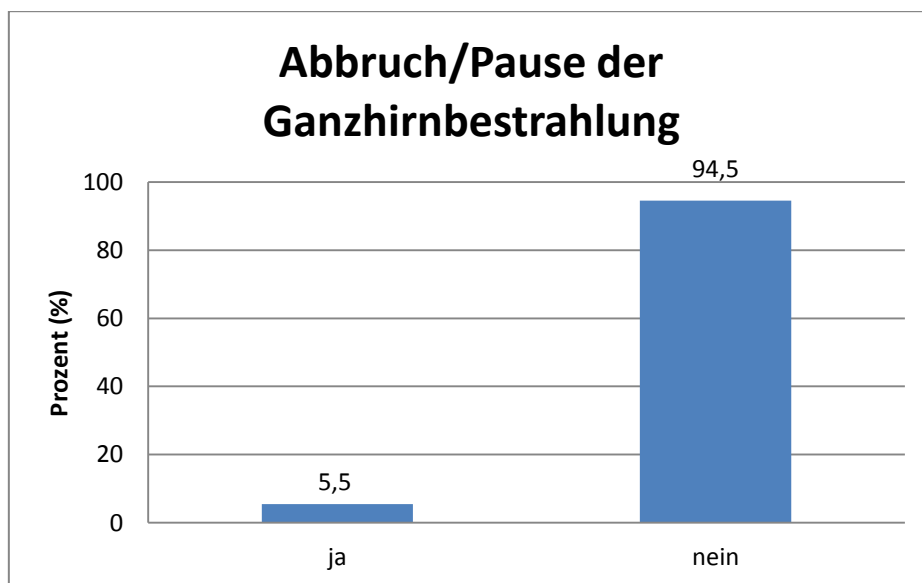


Abbildung 21: Verteilung von Abbruch oder Pause der Ganzhirnbestrahlung

Es zeigte sich ein hochsignifikanter statistischer Zusammenhang mit einem p Wert von < 0,001 (HR = 13,118; 95% KI von 4,857 - 35,431). Patientinnen bei denen die Ganzhirnbestrahlung vorzeitig abgebrochen oder pausiert wurde, hatten ein 13,11-mal so hohes Risiko zu versterben im Vergleich zu denjenigen, die die Ganzhirnbestrahlung wie geplant, ohne Unterbrechung beendet haben. Dieses Ergebnis ist logisch nachvollziehbar, wenn man berücksichtigt, dass ein Abbruch oder eine Pausierung der Ganzhirnbestrahlung nur bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes notwendig ist. Ein schlechteres klinisches Zustandsbild geht verständlicherweise mit einer schlechteren Prognose des Gesamtüberlebens einher.

3.3.2.3. Ergänzungen

Die Systemtherapie nach einer Ganzhirnbestrahlung und ein Abbruch oder eine Pause der Ganzhirnbestrahlung waren die einzigen Faktoren, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zeigten. Ergänzend möchte ich noch die anderen Faktoren, die sich als nicht signifikant erwiesen, in Tabelle 6 vorstellen.

Faktor	p-Wert	HR mit 95% KI
Alter der Patientin bei Erstdiagnose	0,437	1,009 (0,987 - 1,031)
Histologischer Tumortyp	0,787	1,090 (0,583 - 2,037)
Blutgefäßinvasion	0,129	1,627 (0,868 - 3,048)
Lymphgefäßinvasion	0,394	1,221 (0,771 - 1,934)
Tumorgrad	0,592	1,144 (0,700 - 1,871)
Tumorgrad 3-4 vs. 1-2	0,553	1,173 (0,693 - 1,984)
Tumorstadium (T)	0,251	1,147 (0,907 - 1,451)
Nodalstatus (N)	0,975	1,003 (0,821 - 1,226)
Östrogenrezeptorstatus	0,198	0,734 (0,459 - 1,175)
Progesteronrezeptorstatus	0,057	0,620 (0,379 - 1,015)
HER2 Rezeptorstatus	0,396	0,750 (0,386 - 1,457)
Pulmonale Filiae	0,495	1,168 (0,748 - 1,822)
Ossäre Filiae	0,703	0,917 (0,588 - 1,430)
Hepatische Filiae	0,076	1,502 (0,958 - 2,354)
Filiae andere Lokalisation	0,536	0,861 (0,536 - 1,383)
Anzahl der Hirnmetastasen	0,417	1,230 (0,746 - 2,029)
Neurochirurgische Exstirpation	0,541	0,804 (0,399 - 1,620)
Therapie mit Gammaknife	0,936	1,033 (0,473 - 2,254)

Tabelle 6: Auflistung der nicht signifikanten Faktoren mit p-Wert und HR

Wenn man die nicht signifikanten Faktoren betrachtet, zeigten am ehesten der Progesteronrezeptorstatus ($p = 0,057$) und das Vorhandensein von Metastasen in der Leber ($p = 0,076$) eine statistische Relevanz. Der p-Wert war jedoch wie bei den anderen nicht signifikanten Charakteristika über 0,05 und somit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

4. Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Studie wurden die Behandlungsergebnisse nach einer palliativen Ganzhirnbestrahlung von cerebralen Metastasen bei insgesamt 128 Patientinnen mit Mammakarzinom evaluiert. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten von Hirnmetastasen und die Dauer des Gesamtüberlebens nach der Ganzhirnbestrahlung analysiert. In dieser Studie beträgt die mediane Zeit zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten von cerebralen Metastasen 43 Monate, der Mittelwert beträgt 67,83 Monate. Die errechnete mediane Überlebenszeit nach der Ganzhirnbestrahlung beträgt 3 Monate, durchschnittlich überleben die Patientinnen 6,38 Monate.

Das Ergebnis dieser beiden ermittelten Zeiträume überrascht nicht, da man auch in der Literatur ähnliche Werte findet.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob es prognostische Faktoren, wie zum Beispiel klinische, tumor- oder therapiespezifische Charakteristika gibt, die das Gesamtüberleben nach der Ganzhirnbestrahlung beeinflussen. Bei der Analyse zeigten nur zwei Faktoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang, nämlich die Verabreichung einer systemischen Therapie nach der Ganzhirnbestrahlung und ein vorzeitiger Abbruch oder eine Pausierung der Ganzhirnbestrahlung. Die Verabreichung einer Systemtherapie in Form einer Chemo-, Immun- oder Hormontherapie zeigte sich als prognostisch günstiger Faktor für das Überleben. Patientinnen, denen noch eine systemische Therapie nach der Ganzhirnbestrahlung verabreicht wurde, hatten ein um 65 % geringeres Risiko zu versterben, im Vergleich zu denjenigen, die keine mehr erhielten. Bei der Interpretation dieses positiven Ergebnisses, muss berücksichtigt werden, dass sich die Patientinnen, bei denen noch eine Systemtherapie nach der Ganzhirnbestrahlung möglich war, in einem guten Allgemeinzustand befanden. Leider waren keine Informationen zum Allgemeinzustand bzw. zum Karnofsky – Index verfügbar, sodass diese Parameter nicht als Prognosefaktoren evaluiert werden konnten.

Patientinnen, bei denen die Ganzhirnbestrahlung vorzeitig abgebrochen oder pausiert wurde, haben ein 13,11 mal höheres Risiko zu sterben, im Vergleich zu den Patientinnen, die die Ganzhirnbestrahlung planmäßig vollendet haben. Dabei muss wieder berücksichtigt werden, dass ein Abbruch oder eine Pause nur notwendig ist, wenn sich die Patientin in einem schlechten Allgemeinzustand befindet, der auch

durch die Tumorprogression bedingt sein kann, und dieser geht mit einem geringeren Überleben einher. Die anderen erhobenen Parameter zeigten jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Weiters wurde untersucht, ob es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern und der Zeit bis zur cerebralen Metastasierung gibt. In der Auswertung konnte gezeigt werden, dass folgende Faktoren prädiktiv für ein kürzeres Intervall bis zum Auftreten von Hirnmetastasen waren: Eine Lymphgefäßinvasion, Metastasen in den Lymphknoten, ein histologisch schlecht differenzierter Tumor, die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie, die Gabe einer neoadjuvanten Chemo-, Immun- oder Hormontherapie und das Alter der Patientin bei der Erstdiagnose des Mammakarzinoms. Diese Faktoren erhöhten das relative Risiko für das Auftreten von Hirnmetastasen.

Bei der Analyse zeigten sich folgende Faktoren als protektiv für das Auftreten von Hirnmetastasen, da sie das Risiko für eine cerebrale Metastasierung reduzierten: Die Verabreichung einer adjuvanten Hormontherapie, ein positiver Östrogenrezeptorstatus sowie ein positiver Progesteronrezeptorstatus. Diese Patientinnen hatten ein geringeres relatives Risiko Hirnmetastasen zu entwickeln.

Diese signifikanten Faktoren sollten in prospektiven Studien validiert werden, um so eine Hochrisikopopulation unter den Mammakarzinompatientinnen zu identifizieren. Damit kann eventuell die Entwicklung von Früherkennungsmaßnahmen möglich gemacht werden.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- (2) Statistik Austria Brust. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html. Accessed Februar 3, 2012.
- (3) Hübbel V, Rhiem K, Warm M, Mallmann P, Schmutzler R. Aktuelle Entwicklung der Inzidenz und Mortalität beim Mammakarzinom. *Der Gynäkologe* 2003;36(9):746-752.
- (4) Katalinic A, Bartel C. *Epidemiologie Mammakarzinom*. Institut für Krebs epidemiologie eV an der Universität zu Lübeck 2006.
- (5) Zielonke N editor. *Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich*. 1st ed. Wien: Statistik Austria; 2010.
- (6) Hiddemann W, Bartram C editors. *Die Onkologie*. 2nd ed. Heidelberg: Springer; 2010.
- (7) Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 Mar;18(3):581-592.
- (8) Thomas A. *GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet*. Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp#MORTALITY>. Accessed Februar 3, 2012.
- (9) Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F editors. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme; 2004.
- (10) Riede U, Werner M, Schaefer H-E. editors. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2004.
- (11) Böcker W, Denk H, Heitz PU editors. *Pathologie*. 3rd ed. München: Urban&Fischer; 2004.
- (12) Gerber B. Prävention des Mammakarzinoms. *Der Gynäkologe* 2008 July;7(41):490-499.
- (13) Bohnet H. Aktuelles: Resümee der französischen E3N-Studie zum Brustkrebsrisiko durch Hormonsubstitution. *Journal für Menopause* 2006;13.
- (14) Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O editors. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2009.
- (15) Narod SA. Alcohol and risk of breast cancer. *JAMA* 2011 Nov 2;306(17):1920-1921.
- (16) Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2011 Jan 24;171(2):125-133.
- (17) Bubendorf L, Feichter GE, Obermann EC, Dalquen P editors. *Zytopathologie*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2011.
- (18) Thomas C editor. *Histopathologie*. 14th ed. Stuttgart: Schattauer; 2006.

- (19) Sinn HP, Helmchen B, Wittekind CH. TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition. *Pathologe* 2010 Sep;31(5):361-366.
- (20) Seebacher V. TNM-Klassifikation am Beispiel von Brustkrebs. 2009; Available at: http://www.medmedia.at/medien/gyn-aktiv/artikel/2009/10/8282_04-09_TNM.php. Accessed März, 2012.
- (21) Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2008.
- (22) Beckmann M. Deutsche Krebsgesellschaft, Selbstuntersuchung der Brust. 2011; Available at: http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_brustkrebs_selbsuntersuchung_107714.html. Accessed Februar 6, 2012.
- (23) Kusters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2)(2):CD003373.
- (24) Albert U editor. *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. München: Zuckschwerdt; 2008.
- (25) Hahn D. Moderne Brustkrebsdiagnostik, Mammographie-Screening und komplementäre Mammadiagnostik. *Bayrisches Ärzteblatt* 2008(2):72-76.
- (26) Barth V editor. *Atlas der Mammadiagnostik - Mammographie und Sonographie intensiv trainieren*. 2.th ed. Stuttgart: Thieme; 2006.
- (27) Kuhl C, Schild H. MR-Mammographie. *Deutsches Ärzteblatt* 1999;96(28-29):37.
- (28) Heywang-Köbrunner S, Schreer I editors. *Bildgebende Mammadiagnostik*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
- (29) Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Rudas M, Wagner T, Memarsadeghi M, et al. Stereotactic needle breast biopsy: Diagnostic reliability of various biopsy systems and needle sizes. *Rofo* 2002 May;174(5):614-619.
- (30) Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, Retzl G, Dünser M. Ultraschallgezielte Stanzbiopsie der Mamma: Technik, Ergebnisse, Indikationen. *Radiologe* 2002;42(1):25-32.
- (31) Fuchsjäger M. Mammakarzinom: Diagnose und Staging. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 2011:52.
- (32) Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol* 2000 May;174(5):1191-1199.
- (33) Kreienberg R, Jonat W, Volm T editors. *Management des Mammakarzinoms*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2006.
- (34) Likar R, Bernatzky G, Pipam W, Janig H, Sadjak A editors. *Lebensqualität im Alter: Therapie und Prophylaxe von Altersleiden*. 1st ed. Wien: Springer; 2005.
- (35) Zwiefel K, Mohrmann S, Schönherr A, Janni W. Intraoperative Strahlentherapie (IORT) beim Mammakarzinom. *Der Gynäkologe* 2011 31.3.2011;4:303-308.
- (36) Sauer R. *Leitlinien in der Radioonkologie - Radiotherapie des Mammakarzinoms. Strahlentherapie und Onkologie* 2006.

- (37) Bamberg M, Molls M, Sack H editors. Radioonkologie. 2.th ed. München: W. Zuckschwerdt; 2009.
- (38) Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U editors. Chirurgie. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.
- (39) Ataseven B, Eiermann W. Breast cancer. Dtsch Med Wochenschr 2006 May 12;131(19):1091-9; quiz 1101-2.
- (40) Wannemacher M, Debus J, Wenz F: editors. Strahlentherapie. 1.th ed. Berlin: Springer; 2006.
- (41) Thum P, Di Lenardo F, Greiner R. Die Strahlentherapie beim primären Brustkrebs. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2009 5, 2009:6-11.
- (42) Kreienberg R editor. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1st ed. München: W. Zuckschwerdt; 2008.
- (43) Kurtz J, Bodis S, Gruber S, Huguenin P. Guideline zur postoperativen Radiotherapie des invasiven Mammakarzinoms bei kurativem Behandlungsziel. schweizersische Ärztezeitung 2003(38):1979-1989.
- (44) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011 Nov 12;378(9804):1707-1716.
- (45) NCCN Guidelines - Breast Cancer. 2012; Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 03/09, 2012.
- (46) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007 Aug 1;25(22):3259-3265.
- (47) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011 Aug;22(8):1736-1747.
- (48) Untch M, et al. St.-Gallen-Konferenz 2011 zum primären Mammakarzinom, Meinungsbild deutscher Experten (Zürich 2011). Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2011 05, 2011:381-390.
- (49) Janni W, Gerber B, Sommer H, Untch M, Krause A, Dian D, et al. Therapie des primären, invasiven Mammakarzinoms. Deutsches Ärzteblatt 2005;102(41):2226-2235.
- (50) Clarke MJ. WITHDRAWN: Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008 Oct 8;(4)(4):CD000487.
- (51) Scharl A editor. Brustkrebs - Patientenratgeber zu den AGO-Empfehlungen 2011. 1st ed. München: W. Zuckschwerdt; 2011.
- (52) Kümmel S, Kolberg H, Lüftner D, Lux M, Maass N, Schütz F, et al. Mammakarzinom 2011-Neue Aspekte Breast Cancer 2011-New Aspects. Geburtsh Frauenheilk 2011;71(11):939-953.

- (53) Untch M, Berlin-Buch HK. Die Identifizierung tumorspezifischer Zielstrukturen eröffnete neue Möglichkeiten in der Behandlung des Mammakarzinoms. Die neu entwickelten Medikamente Trastuzumab und Lapatinib sind Beispiele dafür, dass mit dem Konzept einer zielgerichteten Therapie („Targeted Therapy“) übliche Resistenzmechanismen umgangen und eine selektive Wirkung bei besserer Verträglichkeit im Vergleich zu herkömmlichen Zytostatika erzielt werden können. Zeitschrift online-Ausgabe ;1:07.
- (54) Rana P, Sridhar SS. Efficacy and tolerability of lapatinib in the management of breast cancer. Breast Cancer (Auckl) 2012;6:67-77.
- (55) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011 Aug;22(8):1736-1747.
- (56) Kreienberg R, Jonat W, Möbus V, Kühn T editors. Mammakarzinom: Interdisziplinär. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2010.
- (57) Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989 Jan 1;63(1):181-187.
- (58) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer 1983 Nov 1;52(9):1551-1557.
- (59) Elston CW, Ellis IO. 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. C. W. Elston & I. O. Ellis. Histopathology 1991; 19; 403-410. Histopathology 2002 Sep;41(3A):151-2, discussion 152-3.
- (60) Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008 Jul 1;26(19):3153-3158.
- (61) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009 Aug;20(8):1319-1329.
- (62) Bessonova L, Taylor TH, Mehta RS, Zell JA, Anton-Culver H. Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 Feb;20(2):389-396.
- (63) Purdie CA, Baker L, Ashfield A, Chatterjee S, Jordan LB, Quinlan P, et al. Increased mortality in HER2 positive, oestrogen receptor positive invasive breast cancer: a population-based study. Br J Cancer 2010 Aug 10;103(4):475-481.
- (64) Bonnier P, Romain S, Charpin C, Lejeune C, Tubiana N, Martin PM, et al. Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. Int J Cancer 1995 Jul 17;62(2):138-144.
- (65) Host H, Lund E. Age as a prognostic factor in breast cancer. Cancer 1986 Jun 1;57(11):2217-2221.
- (66) Schackert G editor. Leitlinienpapier zur Diagnostik und Therapie zerebraler Metastasen. Dresden; 2006.

- (67) Rengachary S, Ellenbogen R editors. Principles of Neurosurgery. 2nd ed.: Mosby; 2004.
- (68) Weller M. Therapeutische Ansätze bei Hirnmetastasen. Im Focus Onkologie 2005 12/2005:57-60.
- (69) Wadasadawala T, Gupta S, Bagul V, Patil N. Brain metastases from breast cancer: management approach. J Cancer Res Ther 2007 Jul-Sep;3(3):157-165.
- (70) Hofer S, Hottinger A. Onkologisches Management bei Hirnmetastasen - Prognoseeinschätzung und heutige Therapiestrategien. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2011 3:25-29.
- (71) Schmid UD, Honegger HP, Pesciac R. Chirurgie der Hirnmetastasen. Schweiz Med Forum 2002;50:1187-1194.
- (72) Souchon R, Claßen J. Individuelle Faktoren bestimmen die Therapie- Hirnmetastasierung ist eine interdisziplinäre Herausforderung Individual Factors Determine Therapy-Brain Metastasis Represents an Interdisciplinary Challenge. Klinikarzt 2004;33(6):156-160.
- (73) Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010 Jan;96(1):103-114.
- (74) Weller M editor. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge - Primäre Hirntumoren und ZNS-Metastasen. 5th ed. Rottenburg: Druckerei Meier; 2006.
- (75) Lang FF, Wildrick DM, Sawaya R. Management of cerebral metastases: The role of surgery. Cancer Control 1998;5:124-129.
- (76) Berlit P editor. klinische Neurologie. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2011.
- (77) Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L, Coussy F, Gutierrez M, Kirova Y, et al. Brain metastases from breast cancer: proposition of new prognostic score including molecular subtypes and treatment. J Neurooncol 2012 Jan;106(1):169-176.
- (78) Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Demakas JJ, Cooke BS, et al. Multimodality treatment of brain metastases: an institutional survival analysis of 275 patients. World J Surg Oncol 2011 Jul 5;9:69.
- (79) Ellis TL, Neal MT, Chan MD. The role of surgery, radiosurgery and whole brain radiation therapy in the management of patients with metastatic brain tumors. Int J Surg Oncol 2012;2012:952345.
- (80) Mukohara T. Role of HER2-Targeted Agents in Adjuvant Treatment for Breast Cancer. Chemother Res Pract 2011;2011:730360.
- (81) Schlegel U, Weller M, Westphal M editors. Neuroonkologie. 2.th ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
- (82) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 Feb 1;70(2):510-514.

(83) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012 Feb 1;30(4):419-425.

(84) Weller M editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Solide Hirnmetastasen. 4.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.

(85) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr 1;82(5):2111-2117.

(86) Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, Guinebretierre JM, Cohen-Solal C, De Lalande B, et al. Brain metastases from breast carcinoma: validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 1;69(3):839-845.