

Aus der Universitätsklinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Direktor: Prof. Dr.med. M. Pech

**Korrelation zwischen Volumen, perifokalem Ödem und histologischen Parametern
zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr.med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Marija Stojkova

geboren in Strumica, Mazedonien

Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexey Surov

Magdeburg 2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Stojkova, Marija:

Korrelation zwischen Volumen, perifokalem Ödem und histologischen Parametern zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom. – 2023 – 30 Abb., 8 Tab.

Kurzreferat

Perifokale Ödeme sind wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit zerebralen Metastasen. Es ist wenig bekannt über den Zusammenhang zwischen perifokalem Ödem und Proliferationsindex oder Zelldichte bei zerebralen Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom.

Ziel dieser Arbeit ist die Korrelation zwischen Volumen, perifokalem Ödem und histologischen Parametern zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom zu untersuchen.

Patienten mit zerebralen Metastasen wurden retrospektiv analysiert. Das Volumen zerebraler Metastase und deren perifokalen Ödem wurde halbautomatisch in axialen T2w- und axialen T2-fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenzen unter Verwendung der Software MIM (Cleveland, Ohio, USA) berechnet. Es sind Korrelationen zwischen dem Volumen zerebraler Metastase und dem perifokalen Ödem mit histologischen Parametern wie die Zellzahl und Ki67 untersucht. Es wurden ebenfalls Analysen für Luminal B-, HER2+ und Triple-negative Tumore als Subgruppen durchgeführt.

38 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen. Davon hatten 24 Patientinnen eine einzige zerebrale Metastase. In der Gesamtkohorte gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der Metastase und Ki67 ($r = 0,046$, $p = 0,782$) oder Zellzahl ($r = 0,028$, $p = 0,877$). Die Korrelation zwischen dem Volumen des Ödems und Ki67 betrug $r = 0,002$ ($p = 0,989$), die Korrelation mit der Zellzahl war $r = 0,137$ ($p = 0,453$). In keiner Subgruppenanalyse wurde eine signifikante Korrelation festgestellt. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der Metastase und dem perifokalen Ödem.

Schlüsselwörter:

Mammakarzinom, zerebrale Metastasen, perifokales Ödem, MRT, Volumenwerte,
Histopathologie, Ki67, Zellzahl, Hormonrezeptorstatus, HER2+ Tumore, Luminal B-Tumore,
Triple-negative Tumore

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einführung	1
1.1 Epidemiologie und Klassifikation des Mammakarzinoms	1
1.1.1 Zellzahl	3
1.1.2 Der Proliferationsindex Ki67	3
1.1.3 Hormonrezeptorstatus und intrinsische Faktoren	3
1.2 Magnetresonanztomografie (MRT) zur Diagnostik von zerebralen Metastasen.....	6
1.2.1 T1 Wichtung (T1w)	7
1.2.2 Kontrastmittelverstärkte T1 Wichtung (T1w mit KM)	8
1.2.3 T2 Wichtung (T2w)	8
1.2.4 T2* Wichtung	9
1.2.5 Diffusionsbildgebung (DWI) und Apparent Diffusion Coefficient (ADC).....	9
1.2.6 Flüssigkeitsunterdrückte (FLAIR) Sequenz	10
1.2.7 Zusammenhänge zwischen Volumenwerte zerebraler Metastasen, sowie deren Ödem und Histopathologie.....	10
1.3 Zielstellung	11
2. Material und Methodik	12
2.1 Patientenprotokoll	12
2.2 MRT-Protokoll	12
2.3 Bildgebende Analyse	14
2.4 Histopathologische Analyse	16
2.5 Statistische Analyse	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems und des Metastasenvolumens zu Ki67 und zur Zellzahl	21
3.2.1 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zur Zellzahl	22

3.2.2	Verhältnis von Metastasenvolumen zur Zellzahl	22
3.2.3	Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zu Ki67	23
3.2.4	Verhältnis von Metastasenvolumen zu Ki67	25
3.2.5	Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems und des Metastasenvolumens zu Ki67 und zur Zellzahl in den Subgruppen: Luminal B-, HER2+ und Triple-negativ Tumore	27
3.2.5.1	Korrelation der Subgruppe Luminal B-Tumore	27
3.2.5.1.1	Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zu Ki67	27
3.2.5.1.2	Verhältnis von Volumen der Metastase zu Ki67	28
3.2.5.1.3	Verhältnis von Volumen der Metastase zur Zellzahl	29
3.2.5.1.4	Verhältnis von Volumen des Ödems zur Zellzahl	29
3.2.5.2	Korrelation der Subgruppe HER2+ Tumore	30
3.2.5.2.1	Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zu Ki67	30
3.2.5.2.2	Verhältnis von Volumen der Metastase zu Ki67	31
3.2.5.2.3	Verhältnis von Volumen des Ödems zur Zellzahl	32
3.2.5.2.4	Verhältnis von Volumen der Metastase zur Zellzahl	33
3.2.5.3	Korrelation der Subgruppe Triple-negative Tumore	34
3.2.5.3.1	Verhältnis von Volumen des Ödems zur Zellzahl	35
3.2.5.3.2	Verhältnis von Volumen der Metastasen zur Zellzahl	35
3.2.5.3.3	Verhältnis von Volumen des Ödems zu Ki67	36
3.2.5.3.4	Verhältnis von Volumen der Metastasen zu Ki67	37
3.3.	Zusammenhänge zwischen dem Volumen der Metastase und Volumen des Ödems	37
3.3.1	Korrelation aller Metastasen	37
3.3.2	Korrelation der Subgruppe Luminal B-Tumore	38
3.3.3	Korrelation der Subgruppe HER2+ Tumore	39
3.3.4	Korrelation der Subgruppe Triple-negativ Tumore	39
3.4.	Vergleichsanalyse von Volumen der Metastasen und Volumen des Ödems bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus	40
4.	Diskussion	42
4.1	Untersuchungskollektiv	42
4.2	Vergleich zu den anderen Studien	42

4.3	Ergebnisse in Bezug zu Studien zu primären Hirntumoren und im Vergleich zur zerebralen Metastasen	46
4.4	Stärken der Arbeit	48
4.5	Schwächen der Arbeit	48
4.6	Schlussfolgerung	49
4.7	Ausblick	49
5.	Zusammenfassung	50
6.	Literaturverzeichnis	52
	Danksagung	57
	Ehrenerklärung	58
	Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADC	Engl. <i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ANOVA	Engl. <i>Analysis of Variance</i>
ASCO/CAP	Engl. <i>American Society of Clinical Oncology</i> / Engl. <i>College of American Pathologists</i>
bzw.	beziehungsweise
bspw.	Beispielweise
CD8+	Engl. <i>cytotoxic T lymphocytes</i>
CD45	Engl. <i>Rezeptor-Typ Tyrosin-Proteinphosphatase C</i>
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DWI	Engl. <i>Diffusion weighted imaging</i>
ER	Estrogenrezeptor
evtl.	eventuell
FA	Engl. <i>flip angle</i>
FLAIR	Engl. <i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FS	Fettsättigung
GRE	Gradienten-Echo-Bildgebung
HER2	Engl. <i>human epidermal growth factor Rezeptor 2</i>
HR	Hormonrezeptor
i.d.R.	in der Regel
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
M*	Engl. <i>mean</i>
MMP9	Engl. <i>Matrix metalloproteinase 9</i>
(c)MRT	(craniale) Magnetresonanztomografie/Magnetresonanztomogramm
PD-1+	Engl. <i>programmed cell death ligand-1</i>
PgR	Progesteronrezeptor
ROI	Engl. <i>region of interest</i>

SD	Engl. <i>standard deviation</i>
SD	Schichtdicke
SCLC	Engl. <i>Small Cell Lung Cancer</i>
SPSS	Engl. <i>Statistical Package für Social Sciences</i>
Tab.	Tabelle
TE	Engl. <i>time echo</i>
TIL	tumorinfiltrierenden Lymphozyten
TNM	Engl. <i>tumor, node, metastasis</i>
TR	Engl. <i>time repetition</i>
UICC	Fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
VEGF	Engl. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VOI	Engl. <i>volume of interest</i>
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einführung

1.1 Epidemiologie und Klassifikation des Mammakarzinoms

Laut der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2021 ist dieses der häufigste bösartige Tumor der Brustdrüse und mit etwa 30,5 % aller Krebsfälle in Deutschland der häufigste maligne Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren [1]. Insgesamt erkranken pro Jahr ca. 69.000 Frauen an Brustkrebs; mehr als 17.850 Frauen sterben jährlich daran. 2018 betrug die 5-Jahres-Prävalenz beim Mammakarzinom 304.100, die 10-Jahres-Prävalenz 559.300. Auch Männer können Brustkrebs entwickeln, allerdings sehr viel seltener (Verhältnis Männer zu Frauen ca. 1:100) [2].

Es werden folgende Formen als die häufigsten genannt: invasiv duktales Karzinom, invasiv lobuläres Karzinom, tubuläres Karzinom, muzinöses Karzinom und medulläres Karzinom. Die Prävalenz der duktales Karzinome liegt bei 50-80 %; die lobulären Karzinome sind mit 5-15 % Prozent seltener. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 88 %, die relative 10-Jahres-Überlebensrate 83% [1–3].

Für die Prognose der Mammakarzinome wichtig sind: die Größe des Primärtumors, das Ausmaß der Metastasierung, die molekulare Subtypisierung, der Proliferationsindex Ki67, sowie Genexpressionsraten [1–3]. Das Mammakarzinom wird auf Basis der TNM-Kriterien klassifiziert und nach UICC in Stadien unterteilt.

Die histopathologische Graduierung ist von prognostischer Bedeutung [2] und basiert auf dem System von Bloom, Richards und Scarff, modifiziert nach Ellis (sogenannter BRE-Score), siehe Abb. 1. Je höher der Grad, desto schlechter die Prognose.

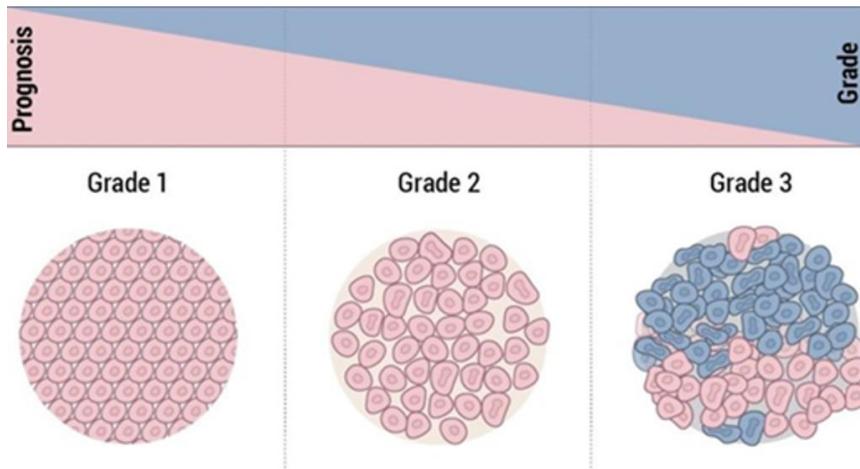


Abb. 1: Histopathologische Graduierung (sogenannter BRE-Score)[4]

Grad I:

- **Glanduläre/tubuläre Differenzierung:** mehr als 75 % des Tumors bilden Drüsen
- **Nuklearer Pleomorphismus:** uniforme Zellen mit kleinen Nuklei, ähnlich in der Größe wie die normalen Brust-Epithelzellen
- **Mitosenanzahl:** weniger als 7 Mitosen pro 10 Hauptgesichtsfelder

Grad II:

- **Glanduläre/tubuläre Differenzierung:** 10-75 % des Tumors bilden Drüsen
- **Nuklearer Pleomorphismus:** größer als die normalen Zellen mit offenen vesikulären Nuklei, sichtbaren Nukleoli, sowie moderate Variabilität in Größe und Form
- **Mitosenanzahl:** 8-15 Mitosen pro 10 Hauptgesichtsfelder

Grad III:

- **Glanduläre/tubuläre Differenzierung:** weniger als 10 % des Tumors bilden Drüsen
- **Nuklearer Pleomorphismus:** Zellen mit vesikulären Nuklei, prominenten Nukleoli mit deutlicher Variabilität in Größe und Form
- **Mitosenanzahl:** mehr als 16 Mitosen pro 10 Hauptgesichtsfelder

1.1.1 Zellzahl

Mit dem Tumorgrad steigt die Anzahl an Mitosen sowie die Zellzahl, wohingegen der Grad der Differenzierung abnimmt. Die Zellzahl oder die Zellularität zeigt per Definition die Anzahl der Zellen in einer bestimmten Gewebeprobe und dies ist im Rahmen der Beurteilung von Tumorproben in histologischen Präparaten anzugeben. Der Begriff wird im klinischen Kontext verwendet.

1.1.2 Der Proliferationsindex Ki67

Der Proliferationsindex Ki67 spiegelt die Anzahl der proliferierenden Zellen wider. Ki67 ist ein nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen gebildet wird und dessen immunhistochemisch nachgewiesene Expression im Tumorgewebe als Rate positiver Zellen angegeben wird. Zudem korrelieren hohe Expressionsraten mit Hormonrezeptor-(HR-) Negativität, HER2-Expression und einer ungünstigen Prognose. Trotz der hohen Ergebnisvariabilität und fehlender internationaler Standardisierung zur Unterscheidung von hoher vs. niedriger Proliferation ist die Anwendung von Ki67 weit verbreitet [5]. In der Studie von Inwald et al. wurde für Ki67 ein Cut-off-Wert von 15 % definiert [6]. In der Studie von Augusto Lombardi et al. [7] erwies sich ein Cut-off-Wert von 20 % als zuverlässig bei der Differenzierung von Patienten mit niedrigem bzw. hohem Rezidiv- und Todesrisiko und bei der Stratifizierung von Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie in Frage kommen. Die Ki67-Expression stellt eine kontinuierliche Variable ohne bisher international validierte Grenzwerte dar.

1.1.3 Hormonrezeptorstatus und intrinsische Faktoren

Die Interpretation der immunhistochemischen Reaktionsergebnisse sollte den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien folgen. Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen werden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden: Luminal A und Luminal B, HER2-positiv, Triple-negativ [2,3]. Alternativ wurde eine vereinfachte Klassifikation vorgeschlagen, in der

die Tumore anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden, siehe Tab. 1 [2].

Tab. 1: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern:

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition	Anmerkung
Luminal A		ER- und PgR-positiv HER-negativ Ki67 niedrig	„Luminal A-like“
Luminal B	HER2-negativ	ER- und/oder PgR-positiv HER2-negativ Ki67 hoch	“Luminal B-like” HER2-negativ
	HER2-positiv	ER- und/oder PgR-positiv HER2-positiv Ki67 hoch	“Luminal B-like” HER2-positiv
„HER2-enriched“		ER- und PgR-negativ HER2-positiv	
„Basal like“		ER-, PgR- und HER2-negativ	weitgehende Überlappung mit dem Triple-negativen Karzinom

ER - Östrogenrezeptor, PgR – Progesteronrezeptor, HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)

Brustkrebs ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für zerebralen Metastasen [8]. Zerebralen Metastasen eines Mammakarzinoms werden häufiger als hirneigene Tumoren diagnostiziert [9]. Der Grund für eine in den letzten Jahren steigende Inzidenz zerebraler

Metastasen liegt in der Therapieverbesserung extrakranieller Metastasen bzw. der Verfügbarkeit einer verträglichen System- und Immuntherapie. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten ist das Gehirn als erster Metastasierungsort mit einer Inzidenzrate von 3 % nach neoadjuvanter Chemotherapie bei primärem Mammakarzinom nachgewiesen worden [10]. Nach dem deutschen Krebsregister beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung bei Patienten mit Mammakarzinom etwa 20 %. Es können auch Knochen, Haut, Leber und Lunge betroffen sein [1].

Die zerebrale Metastasierung ist ein wichtiger prognostischer Faktor. Die Prognose von Brustkrebspatienten mit zerebralen Metastasen ist nach wie vor sehr schlecht mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von nur 6 Monaten [11–13]. Laut bislang publizierter internationaler Literatur, beträgt die Überlebenszeit nach dem Erscheinen von zerebralen Metastasen im Median weniger als ein Jahr, abhängig von der Lokalisation und dem Subtyp des Primarius. Mit einem medianen Überleben von nur 3 Monaten und einem 1-jährigen Überleben von 20 % zeigt der meningeale Befall die schlechteste Prognose [12].

Für die Einteilung und therapeutische Ansätze spielt bei zerebraler Metastasierung die Blut-Hirn-Schranke eine entscheidende Rolle. Dabei handelt es sich um eine hochselektive physiologische Barriere zwischen Blutsystem und zentralen Nervensystem, welche einer Diffusionsbarriere entspricht [13,14]. Die zerebralen Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom sind in der Regel von einem vasogenen Ödem umgeben, das durch die tumorbedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke und das Eindringen von Flüssigkeit mit hohem Proteingehalt in den Zwischenzellraum der weißen Substanz entsteht [11,15]. Besonders hervorzuheben ist, dass neurologische Symptome bei zerebralen Metastasen häufig durch perifokale Ödeme und nicht durch den Tumor selbst verursacht werden, da das Ödemvolumen ein Vielfaches des Tumolvolumens betragen kann und zu einem erheblichen Masseneffekt führt [16]. Es wurde gezeigt, dass eine positive Korrelation zwischen Tumor- und Ödemvolumen bei verschiedenen Primärtumoren besteht. Auch das Ausmaß der tumorinfiltrierenden Lymphozyten beeinflusst die Ödembildung. Die komplexen

Mechanismen der Tumormikroumgebung sind wichtig für die Entwicklung, Aufrechterhaltung und Progression von zerebralen Metastasen [17].

Für das Auftreten von zerebralen Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom gelten folgende Risikofaktoren: ein entdifferenziertes Grading und/oder ein positiver Nodalstatus, HER2-positiv oder Triple-negativ Tumore und ein junges Ersterkrankungsalter [9,10]. 4 % der Patientinnen mit einem HER2-positiven (34/809) und 6 % der Patientinnen mit einem Triple-negativen Primärtumor (56/1008) entwickelten zerebralen Metastasen als primären Metastasierungsort trotz der existierenden modernen neoadjuvanten Therapieoptionen. Bei Patienten mit HER2-positivem und Triple-negativem Mammakarzinom und nachgewiesener Fernmetastasierung zeigten sich Inzidenzen der zerebralen Metastasierung von bis zu 40 % [10,18]. Die HER2-positiven Tumore weisen häufiger Absiedlungen in der hinteren Schädelgrube auf [19] im Vergleich zu den hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Tumoren, die eher einen leptomeningealen Befall zeigen [12]. Hier könnte die Aussage getroffen werden, dass der Subtyp des Primarius einen Einfluss auf die Verteilung zerebraler Metastasierung bei Patienten mit Mammakarzinom hat. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass Patientinnen mit HER2-positivem Tumor oder mit HR+/HER2-negativem Primärtumor eine bessere Prognose als Patientinnen mit Triple-negativem Primärtumor aufweisen [20].

1.2 Magnetresonanztomografie (MRT) zur Diagnostik von zerebralen Metastasen

In ihrer Studie von 2013 bezeichnen Fink & Fink die CT und die MRT als die wichtigsten Verfahren zur Erkennung von ins ZNS metastasierenden Tumoren. Die CT ist äußerst nützlich, wenn neue neurologische Anzeichen oder Symptome auftreten mit oder ohne Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung. Die MRT ist sehr sensitiv für den Nachweis von zerebralen Metastasen, aber derzeit sind sowohl die MRT als auch die kontrastmittelverstärkte CT anerkannte Methoden für das Screening von zerebraler Metastasierung [21].

Die CT hat einige Vorteile im Vergleich zu der MRT, wie bspw., dass sie wesentlich schneller und kostengünstiger als die MRT durchzuführen ist. Bei klaustrophobischen oder sehr schweren Patienten kann die CT einfacher durchgeführt werden. Zudem ermöglicht das Computertomogramm eine detaillierte Beurteilung des kortikalen Knochens und eine genaue Erkennung von Verkalkungen und Metallfremdkörpern. Die CT kann ohne Risiko für die Patienten mit implantierten medizinischen Geräten wie Herzschrittmachern, ferromagnetischen Gefäßclips und Nervenstimulatoren durchgeführt werden. Bezüglich der Diagnostik einer zerebralen Metastasierung hat die cMRT folgende Vorteile im Vergleich zur CT: Die cMRT bietet einen viel größeren Weichteilkontrast, stellt dadurch die Anatomie deutlich detaillierter dar und ist sensitiver und spezifischer für die pathologischen Befunde im Kopf. Die cMRT ermöglicht die Beurteilung von Strukturen, die in der CT-Bildgebung durch Knochenartefakte überlagert werden können. Die MRT verwendet keine ionisierende Strahlung und ist daher bei Kindern und Patienten, die mehrere bildgebende Untersuchungen benötigen, im Vergleich zu der CT zu bevorzugen. MRT-Kontrastmittel haben ein wesentlich geringeres Risiko potenziell tödliche allergische Reaktionen auszulösen im Vergleich zu jodhaltigen CT-Kontrastmitteln [22]. Zudem wird mittels zerebraler MRT-Bildgebung eine höhere Zahl an subklinischen zerebralen Metastasen diagnostiziert [10,13].

Das Standardprotokoll der zerebralen Bildgebung zum Ausschluss oder zur Diagnostik zerebraler Metastasen umfasst: T1w TSE oder T1 3D Sequenz vor und nach i.v. Kontrastmittelgabe, T2w TSE-Sequenz, T2*, FLAIR TSE und DWI. Kaufmann et al. berichten in ihrem 2020 veröffentlichten „Standardisierten Protokoll für die Bildgebung der Hirnmetastasen“, dass das empfohlene MRT-Protokoll für die Beurteilung von zerebralen Metastasen stark von der Leistung des Scanners und den Möglichkeiten an den jeweiligen Standorten abhängig ist [23].

1.2.1 T1-Wichtung (T1w)

In der T1-gewichteten Sequenz haben Gewebe mit kurzen T1-Relaxationszeiten (z. B. Fett, Strukturen nach Kontrastmittelanreicherung) eine hohe Signalintensität bzw. sie stellen sich hyperintens dar. Umgekehrt haben Stoffe mit langen T1-Relaxationszeiten (z. B. Wasser,

Liquor) eine niedrige Signalintensität und sind somit hypointens. Aufgrund des erhöhten Flüssigkeitsgehalts stellen sich die pathologischen Gewebsveränderungen auf T1-gewichteten Bildern signalärmer als das normale Gewebe dar [24].

1.2.2 Kontrastmittelverstärkte T1-Wichtung (T1w mit KM)

Die Bedeutung der kontrastverstärkten T1-gewichteten Bildgebung für die Erkennung von Hirnmetastasen ist seit mehr als 30 Jahren dokumentiert [23]. Die MRT-bildgebende Diagnostik besitzt einen hohen nativen Weichteilkontrast, der zusätzlich mit MRT-Kontrastmittelgabe intensiviert werden kann. In der Regel nimmt, aufgrund der gestörten Blut-Hirn-Schranke, der gesamte Inhalt der zerebralen Metastasen mit Ausnahme von zystischen oder hämorrhagischen Komponenten Kontrastmittel auf [25].

1.2.3 T2-Wichtung (T2w)

Die T2-gewichtete Sequenz ist eine anatomische Sequenz, in welcher sich flüssigkeitsgefüllte Körperstrukturen (z.B. Liquorräume) hyperintens darstellen, somit ist diese Sequenz zur Darstellung von Ödemen und Ergussbildungen oder zystischen Veränderungen gut geeignet. Die T2-gewichteten Aufnahmen entstehen durch eine lange Repetitionszeit (TR) und eine lange Echoauslesezeit (TE). Der Gewebekontrast wird in T2-gewichteten Aufnahmen durch die Echoauslesezeit bestimmt. Die Bildkontraste entstehen durch die unterschiedlichen Signalintensitäten der Gewebe. Auf den T2-gewichteten Aufnahmen besitzen die Flüssigkeitsformationen, sowie flüssigkeitshaltiges Gewebe und der Liquor eine lange T2-Relaxationszeit und somit eine hohe Signalintensität. Oft weist das pathologische Gewebe einen erhöhten Flüssigkeitsgehalt auf, weshalb es sich signalintensiver als das gesunde Gewebe darstellt [24]. Die Metastasen können in der Signalintensität in der T2-gewichteten Bildgebung variieren und, obwohl sie in der Regel relativ hyperintens sind, können sie sich auch hypointens darstellen, was klassischerweise mit hochzellulären Neoplasmen mit hohem Kern-Zytoplasma-Verhältnis assoziiert ist wie z. B. bei Metastasen eines Adenokarzinoms [23,25].

1.2.4 T2*-Wichtung

Die T2*-Sequenz basiert auf der „effektiven“ T2-Relaxationszeit, die durch kleine lokale Inhomogenitäten des Magnetfelds entsteht. Die T2*-Relaxation wird nur bei der Gradienten-Echo-Bildgebung (GRE) beobachtet, da die durch Magnetfeldinhomogenitäten verursachte transversale Relaxation durch den 180°-Puls bei der Spin-Echo-Bildgebung eliminiert wird. GRE-Sequenzen können durch die Verwendung eines niedrigen Kippwinkels, einer langen Echolaufzeit und einer langen Wiederholungszeit überwiegend T2*-gewichtet werden. Die GRE-Sequenzen mit T2*-basiertem Kontrast werden verwendet, um Blutungen, Verkalkungen und Eisenablagerungen in verschiedenen Geweben und Läsionen darzustellen [26].

1.2.5 Diffusionsbildgebung (DWI) und Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

Die DWI-Sequenz ist eine T2-ähnliche Sequenz, welche die Brown'sche Molekularbewegung bzw. die Diffusion von Wassermolekülen misst. Je geringer die Diffusion, desto höher ist das DWI-Signal und desto geringer der ADC-Wert. Die DWI-Sequenz ähnelt aus technischen Gründen der T2-Sequenz, weshalb es sich bspw. bei einer hyperintensiven Veränderung eventuell nur um Wasser handeln kann, was als sogenannter „Shine-through-Effekt“ bezeichnet wird. Die Interpretation soll in Zusammenschau mit dem ADC-Wert erfolgen. Dafür sollen die ADC-Maps, die ein Negativbild darstellen, verwendet werden.

Die Abnahme der Diffusionsrate wird allgemein als „Diffusionsrestriktion“ bezeichnet. Die DWI-Bildgebung gilt heutzutage als zuverlässige Darstellung ischämischer Schlaganfälle. Weitere Indikationen sind: Darstellung entzündlicher Läsionen, typischer Veränderungen im „Status epilepticus“, Differenzialdiagnostik von Raumforderungen, Differenzierung von Epidermoidzyste vs. Arachnoidalzyste sowie Differenzierung von Abszess vs. nekrotischer Tumor. Die Diffusionsbildgebung des Gehirns stützt sich i. d. R. auf einen niedrigen und einen hohen b-Wert (z. B. 0 s/mm² und 1000 s/mm²) [27]. In einigen Studien wurde gezeigt, dass im Gewebe bzw. Ödem um Metastasen höhere ADC-Werte als bei primären ZNS-Tumoren gemessen werden können, wenn angenommen wird, dass der ADC-Wert näherungsweise invers proportional zur Tumorzelldichte ist [27,28].

1.2.6 Flüssigkeitsunterdrückte (FLAIR) Sequenz

FLAIR ist eine Inversion-Recovery-Sequenz, bei welcher durch die spezifische Unterdrückung des Signals der freien Flüssigkeit, bzw. des Liquors, das Hirnödeme eindeutig dargestellt werden kann. In der klinischen Routine kann das Hirntumorödem mit hoher Genauigkeit durch das MRT beurteilt werden, insbesondere auf T2-gewichteten Sequenzen mit Fluid-Inversion-Recovery-Technik. In der FLAIR-Sequenz stellen sich die entzündlichen Läsionen, Raumforderungen, Ödeme, Enzephalomalazie, Gliose und akute Infarkte hyperintens dar. Somit ist die FLAIR-Sequenz für Pathologien gut geeignet und sie eignet sich ebenfalls optimal, um eine akute Subarachnoidalblutung zu detektieren.

1.2.7 Zusammenhänge zwischen Volumenwerten zerebraler Metastasen sowie deren Ödem und Histopathologie

Bisher wurden nur wenige Studien durchgeführt, die mögliche Zusammenhänge zwischen Volumenwerten zerebraler Metastasen sowie deren Ödem und histopathologischen Befunden untersuchten und dabei zu aufschlussreichen Ergebnissen kamen. Die Studie von Meyer et al. aus dem Jahr 2022 zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem Metastasenvolumen und dem Volumen des Ödems ($r = -0,35$, $p = 0,07$), jedoch eine positive Korrelation zwischen den CD45-exprimierenden, tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) aus dem Stromalen Kompartiment und dem Volumen zerebraler Metastasen ($r = 0,46$, $p = 0,02$) [29].

Bis jetzt gab es keine Studie, die ausschließlich zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom untersuchte. Ebenfalls existiert in der Literatur keine Studie, in der eine direkte Korrelation zwischen den Volumen zerebraler Metastase und deren Ödem gleichzeitig zur Ki67 und Zellzahl untersucht worden ist.

1.3. Zielstellung

Ziel dieser Arbeit ist, Zusammenhänge zwischen den aus dem MRT abgeleiteten Volumina und den immunhistochemischen Merkmalen aufzufindig zu machen, anhand derer die histopathologischen Eigenschaften und die Prognose vorhergesagt werden können. In vorliegender Studie sollen dementsprechend folgende Fragen beantwortet werden:

- (1) Besteht ein Zusammenhang zwischen den Volumenwerten zerebraler Metastase bzw. des perifokalen Ödems mit dem Proliferationsindex und der Zellzahl?
- (2) Besteht ein Zusammenhang zwischen den Volumina und dem Proliferationsindex sowie der Zellzahl bei den differenten Mammakarzinomen?
- (3) Können aus den gefundenen Korrelationen klinisch relevante Schlüsse gezogen werden, die eine chirurgische Resektion bzw. histopathologische Untersuchung überflüssig bzw. erforderlich machen?

2. Material und Methodik

2.1 Patientenprotokoll

Die im Rahmen dieser Dissertation vorgestellte Studie ist eine monozentrische, explorative und nicht-randomisierte Studie. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, gab es keine Notwendigkeit, ein Ethikvotum zu beantragen, und gemäß der Anweisung der Ethikkommission Universitätsmedizin Magdeburg berufen wir uns auf den § 15 (5) AVB Universitätsmedizin Magdeburg.

Das Gesamtkollektiv umfasste alle Patienten mit Mammakarzinom, die zerebralen Metastasen hatten und im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2021 am Universitätsklinikum Magdeburg behandelt wurden. Die radiologische Bildgebung mittels MRT wurde unabhängig retrospektiv analysiert und umfasste MRT-Bilder, die am Universitätsklinikum Magdeburg oder extern erzeugt wurden und über eine gute Bildqualität verfügten.

Von insgesamt 46 (n) Patienten sind 8 Patienten ausgeschlossen worden. Zu den Ausschlusskriterien zählten a) fehlende präoperative Bildgebung (n = 5) und b) fehlende histopathologische Präparate zum Ki67-Proliferationsindex und zur Zellzahlabeschätzung (n = 3).

In die Analyse wurden zusätzlich zwei Patientinnen mit vorheriger Strahlentherapie bei vorbestehender zerebraler Metastasierung eingeschlossen (n = 2).

Bei 92 % (n = 35) der Patienten erfolgte eine vollständige Entfernung zerebraler Metastase und bei 8 % (n = 3) wurde eine Biopsie zerebraler Metastase entnommen.

2.2 MRT-Protokoll

Es wurden alle Bildgebungen unabhängig von der Magnetfeldstärke berücksichtigt, so dass 1 T, 1,5 T und 3T- MRT-Bilder in diese Studie eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit

mehreren nachweisbaren zerebralen Metastasen wurden nur diejenigen Metastasen analysiert, die reseziert und histopathologisch aufgearbeitet wurden. Das Bildprotokoll umfasste axiale T2-gewichtete Sequenzen sowie axiale T2-liquorunterdrückte Sequenzen und axiale T1-gewichteten Spinecho-Sequenzen oder T1 3D-Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe (0,1 mmol/kg Gadobutrol, Gadovist® Bayer Schering Pharma, Leverkusen, Deutschland), (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Überblick der MR-Sequenzen vom Bildprotokoll

Name der Sequenz	TE (ms)	TR (ms)	FA (°)	FS	SD (mm)
T1 SE	5-15	261-759	69-90	keine	3-6
T1 3D	5-8	10-24	8-25	keine	1,5; 2
T2	97-110	3470-7069	80-90	keine	3-5
FLAIR	90 2000.000000-125 2800.000000	6000-11.000	90	keine	3-5
T2*	16-23	973-1252	18	keine	3-5
T1 SE mit KM	5-15	261-759	69-90	keine	3-6
T1 3D mit KM	5-8	10-24	8-25	keine	1,5; 2

TE – time echo (Echozeit), TR – time repetition (Repetitionszeit), FA – flip angle (Kippwinkel), FS – Fettsättigung, SD – Schichtdicke

2.3 Bildgebende Analyse

Alle Bilder wurden retrospektiv von zwei Radiologen mit mindestens fünfjähriger Erfahrung in der Neuroradiologie analysiert (M. S., A. S.). Die präoperativen MRT-Bilddaten wurden mit der Auswertungssoftware MIM-Software ausgewertet (MIM, Cleveland, Ohio, USA [30]). Es wurde eine vollständige volumetrische Analyse zur Quantifizierung des Tumors und des Ödems verwendet, unabhängig von der Größe und Mittellinienüberschreitung. Zerebrale Metastasen mit nekrotischen oder blutigen Anteilen wurden in die Studie eingeschlossen.

Das Volumen zerebraler Metastase und des perifokalen Ödems wurde nach folgendem Vorgehen berechnet:

- In der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe wurde eine größtmögliche sogenannte „region of interest“ (ROI) um die Ränder der Metastasen eingezeichnet.
- In der FLAIR-Sequenz oder in der T2-Sequenz wurde eine größtmögliche ROI um die Ränder der Metastasen und des umgebenden Ödems eingezeichnet.
- Die eingezeichneten ROIs in der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe wurden als „Metastase“ und in der FLAIR-Sequenz als „Metastase und Ödem“ gespeichert.
- Die T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe und die FLAIR-Sequenz mit den eingezeichneten ROIs wurden fusioniert und die ROIs auf die T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe transferiert und gespeichert. Im Weiteren ergab sich das Volumen des Ödems durch die Subtraktion der „Metastase“ aus dem „Ödem + Metastase“ und das Volumen des soliden Anteils durch die Subtraktion des „Nekrosenvolumens“ aus dem „Metastasenvolumen“.
- Die in jeder Schicht eingezeichneten ROIs vereinigten sich automatisch zum „volume of interest“ (VOI) und umfassten die Voxel-Information über die Metastasenanteile und das perifokale Ödem durch die Verarbeitung durch die MIM-Software. Die Histogramm-Parameter der Metastase und des umgebenden Ödems wurden automatisch berechnet.

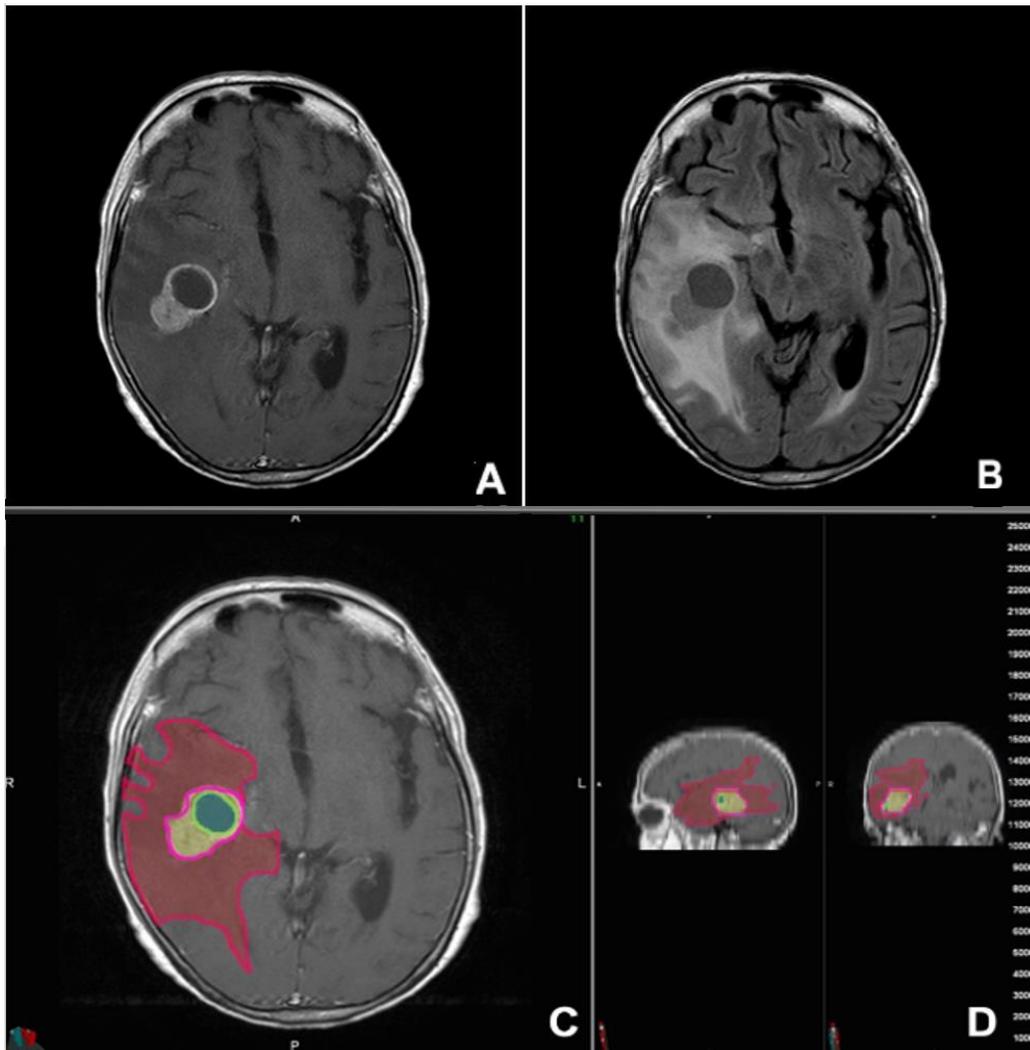


Abb. 2: Repräsentativer Fall einer solitären zerebralen Metastase bei einer Patientin mit Mammakarzinom (Luminal B).

- A. Axiale T1w-Sequenz nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Es zeigt sich eine geringe Kontrastmittelaufnahme.
- B. Die korrelierende axiale T2-FLAIR Sequenz zeigt ein großes perifokales Ödem.
- C. Axiale T1w-Sequenz nach intravenöser Kontrastmittelgabe und semiautomatische Volumetrie von Tumor- (gelb) und Ödemvolumen (rot)
- D. Korrelierende sagittale und koronare T1w-Sequenz nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Das Volumen der zerebralen Metastase beträgt 17,98 ml. Das Volumen des Ödems beträgt 154,38 ml.

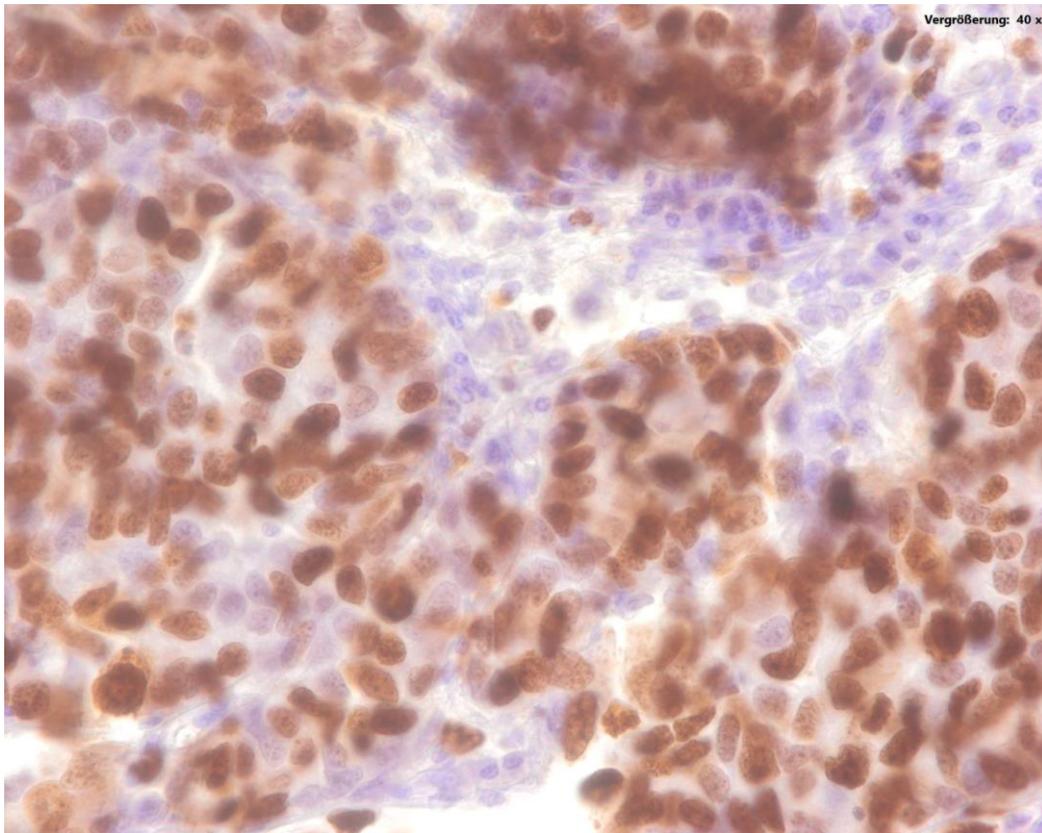


Abb. 3: Korrelierendes MIB1-gefärbtes Präparat der Patientin. Der Ki67-Index beträgt in diesem Präparat 70 % (40-fache Vergrößerung)

Der immungefärbte Gewebeschnitt wurde zunächst bei 40-facher Vergrößerung gescannt, um den Bereich mit der höchsten Dichte der immunmarkierten Tumorzellkerne zu identifizieren. Der Anteil der markierten Zellkerne pro 500 Tumorzellkerne wurde durch manuelles Zählen mit Hilfe eines Augengitters bestimmt und als Prozentsatz ausgedrückt.

2.4 Histopathologische Analyse

Die histopathologische Analyse wurde durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums gewährleistet. Alle histopathologischen Beurteilungen wurden von einem Untersucher durchgeführt, der gegenüber den klinischen und neurologischen Daten verblindet war.

Zur Bestimmung des Ki67-Tumorzellproliferationsindex wurde der mit dem monoklonalen Antikörper MIB1 immungefärbte Gewebeschnitt zunächst bei geringer Vergrößerung gescannt, um den Bereich mit der höchsten Dichte an immunmarkierten Tumorzellkernen („Hot Spot“) zu identifizieren. In diesem Bereich wurden insgesamt 500 Tumorzellkerne ausgewertet. Der Anteil der markierten Kerne pro 500 Tumorzellkerne wurde durch manuelle Auszählung mit Hilfe eines Augengitters bestimmt und in Prozent ausgedrückt. Darüber hinaus wurde der Ki67-Index als kontinuierliche Variable in die statistischen Analysen aufgenommen.

Die Zelldichte wurde auf MIB1-gefärbten Präparaten als durchschnittliche Zellzahl pro fünf Hauptgesichtsfelder (0,16 mm, 2 pro Feld, × 400) / (40-fache Vergrößerung) berechnet. Alle Schnitte wurden mit dem Untersuchungsmikroskop Olympus BX41 mittels digitaler Mikroskopkamera UC90 (Olympus Mikroskop Trinokular 4 U-CMAD3) untersucht und mit dem Programm cellSens (Version 3.1) gespeichert [31].

Die Interpretation der immunhistochemischen Reaktionsergebnisse bzgl. des Hormonrezeptorstatus erfolgte durch das Institut für Pathologie der Uniklinik Magdeburg sowie nach den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien [3].

2.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse des Zusammenhangs zwischen den Volumenwerten und den histopathologischen Parametern (Ki67 und Zellzahl) wurde das SPSS-Statistik-Softwarepaket verwendet (SPSS 28.0, SPSS Inc., Chicago IL, USA). Die theoretisch normalverteilten, kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert und Standarddeviation (SD) dargestellt. Die theoretisch nicht-normalverteilten, kontinuierlichen Variablen werden als Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Die kategorischen Daten werden als Häufigkeit in Prozent angegeben. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test (KS-Test) überprüft. Die Unterschiede in den numerischen Daten wurden je nach Verteilung der kontinuierlichen Variablen mit einem zweiseitigen t-Test bzw. unabhängigen t-Test ermittelt. Die nicht-normalverteilten Variablen wurden mit einem Mann-Whitney-U-Test zwischen zwei Gruppen verglichen. Es wurde eine einseitige Varianzanalyse (ANOVA) zwischen drei Gruppen

angestellt. Die Korrelationsstatistiken zwischen den Volumenwerten der Hirnmetastasen und dem perifokalen Ödem bzw. Ki67 wurden mit der Spearman-Korrelationsanalyse durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde für alle Tests als statistisch signifikant angesehen [32].

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Demographische Daten der Patienten sowie Ort der Metastasierung und Rezeptorstatus sind in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3: Tabellarische Darstellung des Patientenkollektivs

Grundlegende Merkmale (n = 38)	
Parameter	Werte
Alter (Jahre) M \pm SD	64 \pm 9,39
Patienten mit einziger Metastase	24
Patienten mit supratentorieller Metastasierung	30
Patienten mit infratentorieller Metastasierung	14
Triple-negativ	12
Luminal A	5
Luminal B	9
HER2-positiv	12
Volumen des perifokalen Ödems M* \pm SD	72,75 \pm 58,85
Metastasen-Volumen M* \pm SD	31,40 \pm 32,52

M* - mean (Mittelwert), SD - standard deviation (Standardabweichung)

24 Patienten weisen einzelne zerebrale Metastasen und 14 Patienten mehrere zerebrale Metastasen auf. 2 Patienten hatten sich im Vorfeld einer Bestrahlungstherapie des Kopfes bei ehemaliger sekundärer Deposition des Mammakarzinoms im zerebralen Hirngewebe unterzogen. Bei ausführlichen Daten wurden diese Patienten ebenfalls in die Analyse

aufgenommen. 24 Patienten zeigen nur supratentorielle, 8 Patienten nur infratentorielle und 6 Patienten sowohl supra- als auch infratentorielle Metastasen.

Unser Untersuchungskollektiv umfasst 38 Patienten mit einem medianen Erkrankungsalter von $64 \pm 9,39$ Jahren, davon 1 männlicher Patient. 12 Patienten zeigen eine Positivität für den HER2-Hormonrezeptor, 9 Patienten gehören zu der Luminal B-Gruppe, 12 Patienten zu der Triple-negativen Gruppe und 5 Patienten zu der Luminal A-Gruppe.

Die Volumenwerte des perifokalen Ödems reichen von 0 bis 206,22 ml mit einem Mittelwert von 77,32 ml und einem Median von 68,22 ml mit einer SD von 60,96 (siehe Abb. 4).

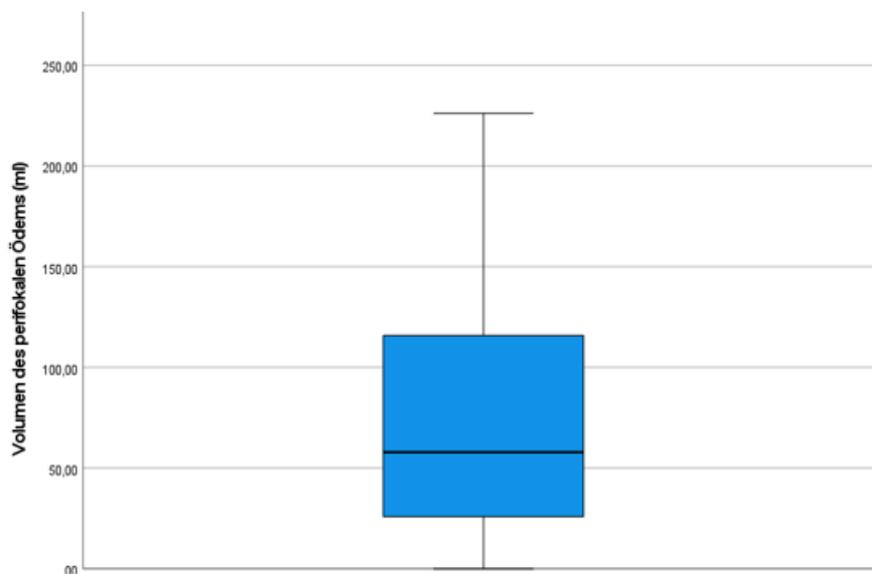


Abb. 4: Einfacher Boxplot vom Volumen des perifokalen Ödems in ml

Die Volumenwerte der Metastasen reichen von 0,99 bis 169,30 ml mit einem Mittelwert von 33,38 ml und einem Median von 24,24 ml mit einer SD von 34,30 (siehe Abb. 5).

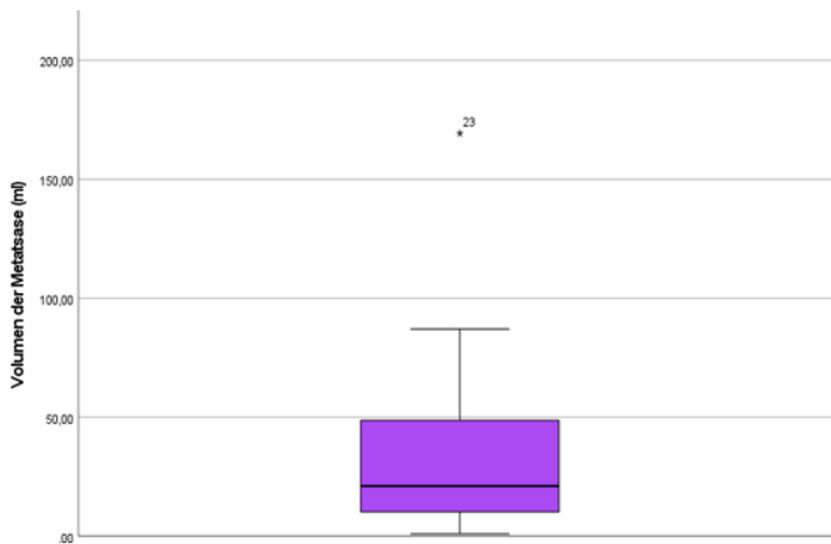


Abb. 5: Einfacher Boxplot vom Metastasenvolumen in ml

3.2 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems und des Metastasenvolumens zu Ki67 und zur Zellzahl

Tab. 4: Korrelationsanalysen zwischen Volumen der Metastasen und dem Ki67 sowie der Zellzahl. Korrelationsanalysen zwischen Volumen des perifokalen Ödems und dem Ki67 sowie der Zellzahl.

Parameter	Ki67 (%)	Zellzahl
Volumen der Metastase (ml)	$r = 0,046$ $p = 0,782$	$r = 0,028$ $p = 0,877$
Volumen des Ödems (ml)	$r = 0,002$ $p = 0,989$	$r = 0,137$ $p = 0,453$

3.2.1 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 6).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Volumenwerten des perifokalen Ödems und der Zellzahl ($r = 0,137$; $p = 0,453$), (siehe Tab.4, Abb. 6).

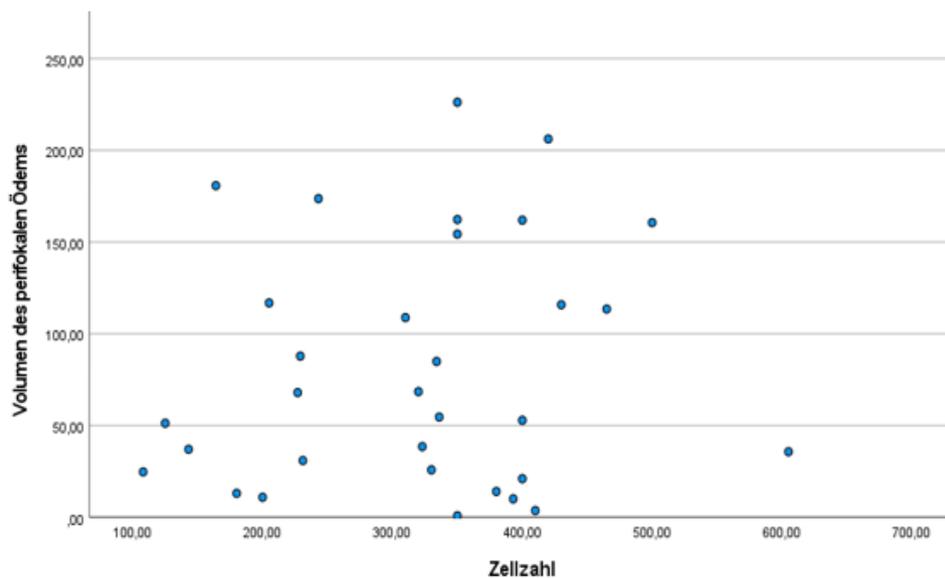


Abb. 6: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des perifokalen Ödems mit der Zellzahl

3.2.2 Verhältnis von Metastasenvolumen zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 7).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Volumenwerten der Metastasen und der Zellzahl ($r = 0,028$; $p = 0,877$) (siehe Tab.4, Abb. 7).

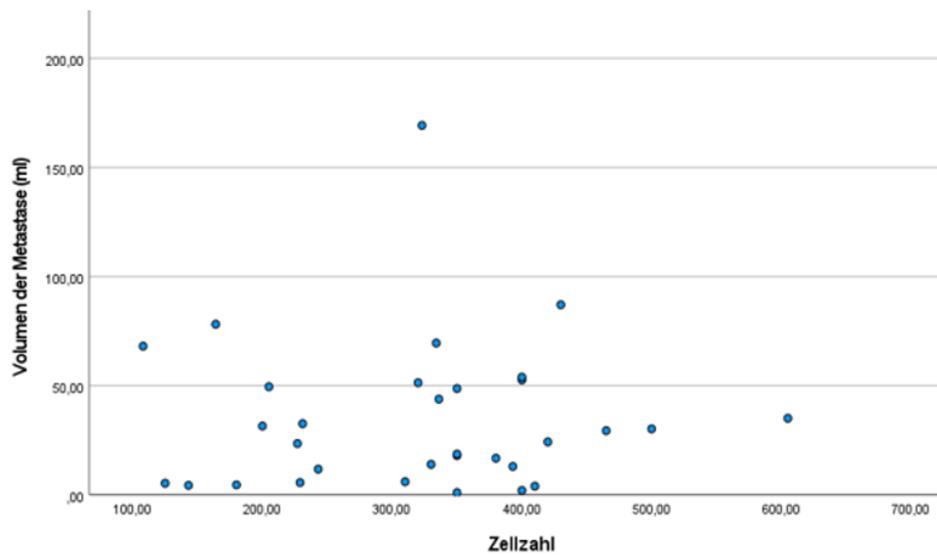


Abb. 7: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Metastasenvolumina mit der Zellzahl

3.2.3 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zu Ki67

Ki67 korrelierte nicht signifikant mit den Volumenwerten des perifokalen Ödems ($r = 0,002$; $p = 0,989$), (siehe Tab. 4, Abb. 8).

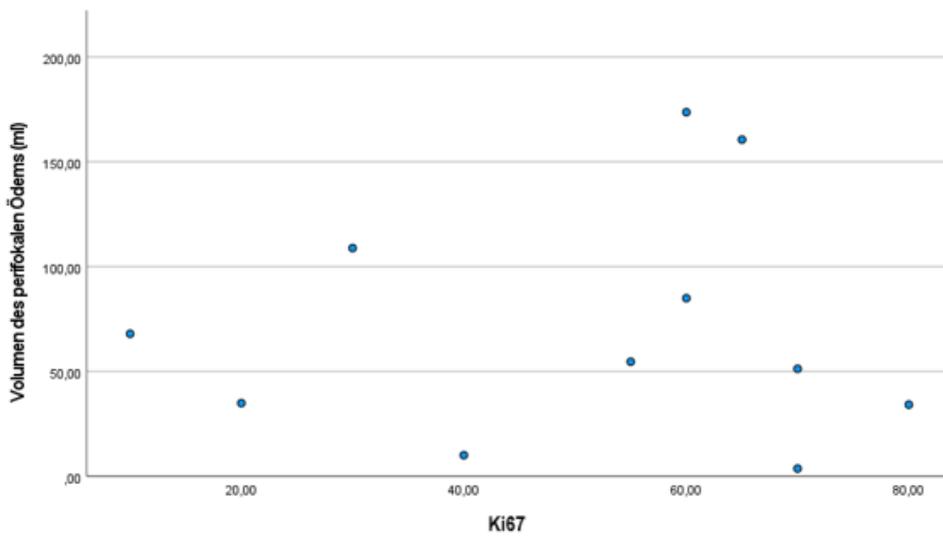


Abb. 8: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des perifokalen Ödems mit dem Ki67-Index

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Proliferationsindex innerhalb der unterschiedlichen Hormonrezeptor-Subgruppen, $p = 0,138$ (siehe Abb. 9).

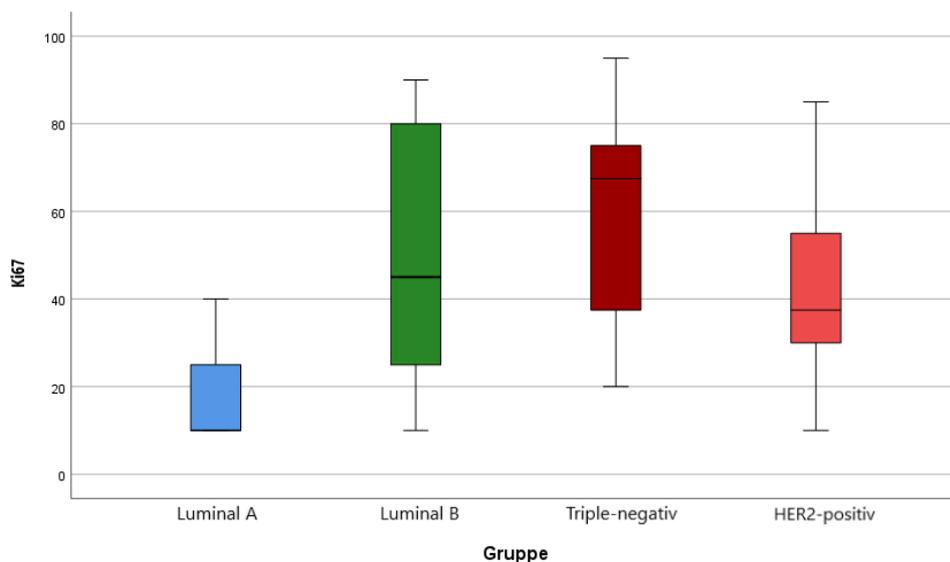


Abb. 9: Gruppiertes Boxplot von Ki67 bei Luminal A, Luminal B, Triple-negativ und HER2-positiv Hormonrezeptorstatus

3.2.4 Verhältnis von Metastasenvolumen zu Ki67

Der Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten der Metastasen ($r = 0,046$; $p = 0,782$), (siehe Tab. 4, Abb. 10).

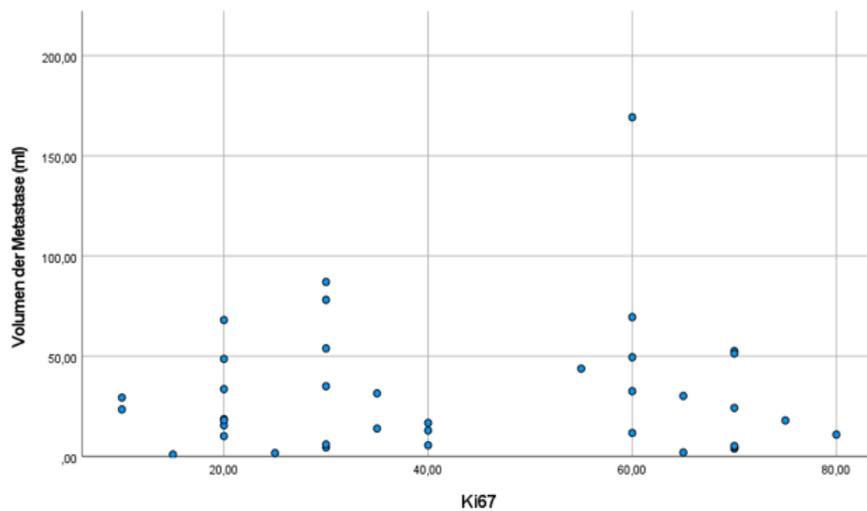


Abb. 10: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Metastasenvolumina mit den Ki67-Werten

Luminal A-Patienten zeigten die höchsten Volumenwerte mit 58,69 ml für die Metastasen und 104,53 ml für das Ödem (siehe Abb. 11 und 12). Jedoch muss in Betracht gezogen werden, dass nur 5 Patienten den Hormonrezeptorstatus Luminal A zeigten. Somit ist die Anzahl für eine Signifikanz zu gering.

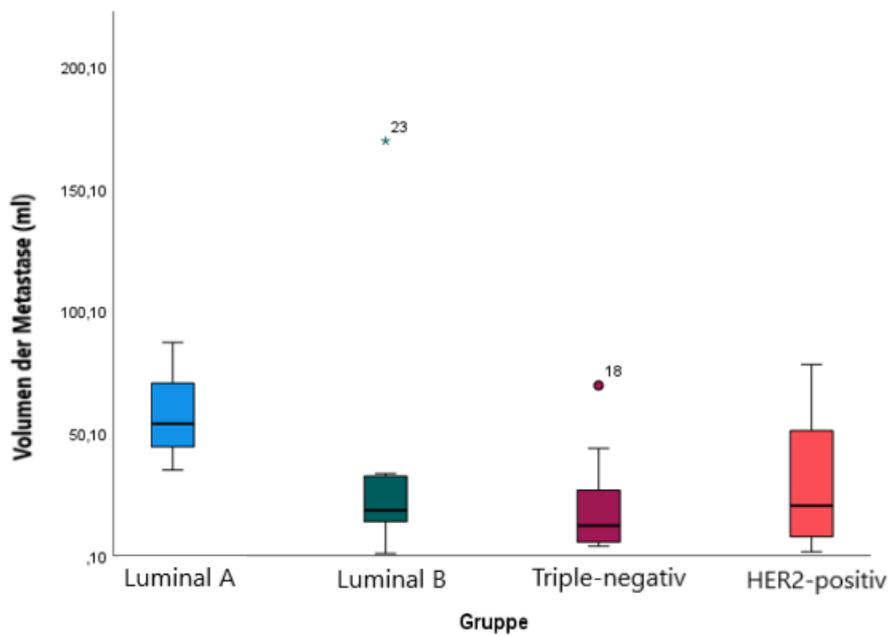


Abb. 11: Gruppiertes Boxplot vom Volumen der Metastasen bei Luminal A, Luminal B, Triple-negativ und HER2-positiv Hormonrezeptorstatus, $p=0,319$.

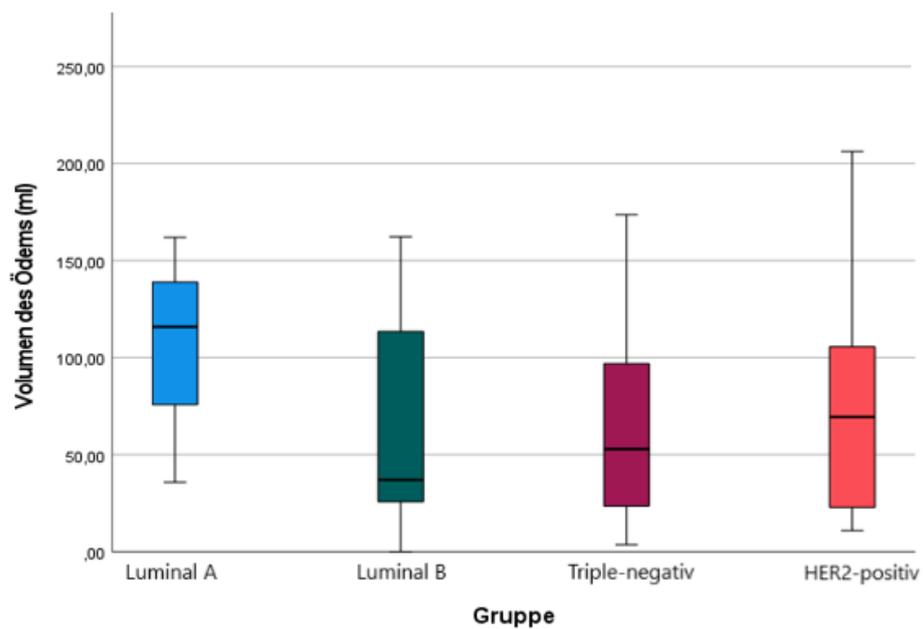


Abb. 12: Gruppiertes Boxplot vom Volumen des perifokalen Ödems bei Luminal A, Luminal B, Triple-negativ und HER2-positiv Hormonrezeptorstatus, $p = 0,515$.

3.2.5 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems und des Metastasenvolumens zu Ki67 und zur Zellzahl in den Subgruppen: Luminal B-, HER2+ und Triple-negativ Tumore

3.2.5.1 Korrelation der Subgruppe: Luminal B-Tumore

Tab. 5: Korrelationsanalysen zwischen Volumen der Metastase und dem Ki67 sowie der Zellzahl. Korrelationsanalysen zwischen Volumen des perifokalen Ödems und dem Ki67 sowie der Zellzahl.

Parameter	Ki67	Zellzahl
Volumen der Metastase (ml)	$r = 0,246$ $p = 0,524$	$r = 0,102$ $p = 0,811$
Volumen des Ödems (ml)	$r = 0,061$ $p = 0,877$	$r = 0,346$ $p = 0,401$

3.2.5.1.1 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zu Ki67

Der Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten des Ödems ($r = 0,061$; $p = 0,877$), (siehe Tab. 5, Abb. 13).

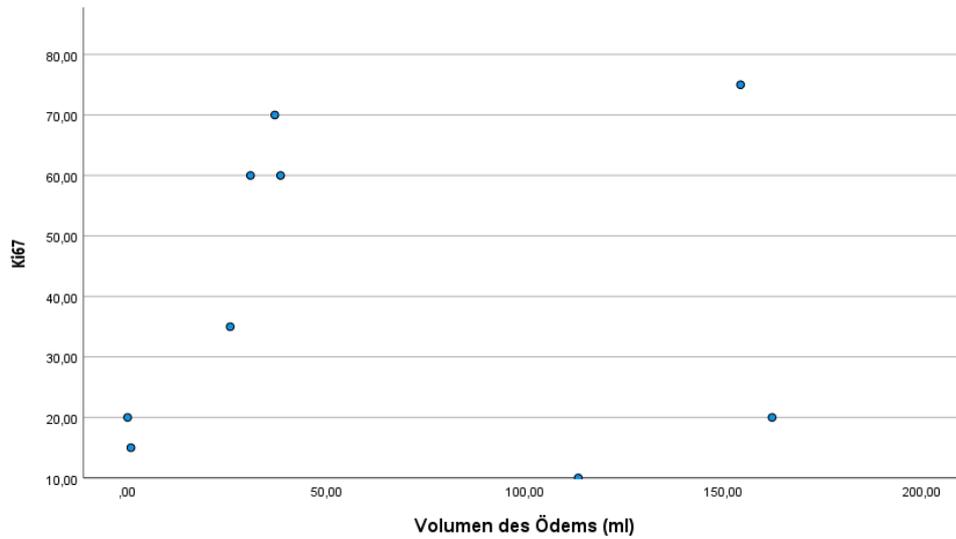


Abb. 13: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des perifokalen Ödems mit den Ki67-Index-Werten

3.2.5.1.2 Verhältnis von Volumen der Metastasen zu Ki67

Der Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten der Metastase ($r = 0,246$; $p = 0,524$), (siehe Tab. 5, Abb. 14).

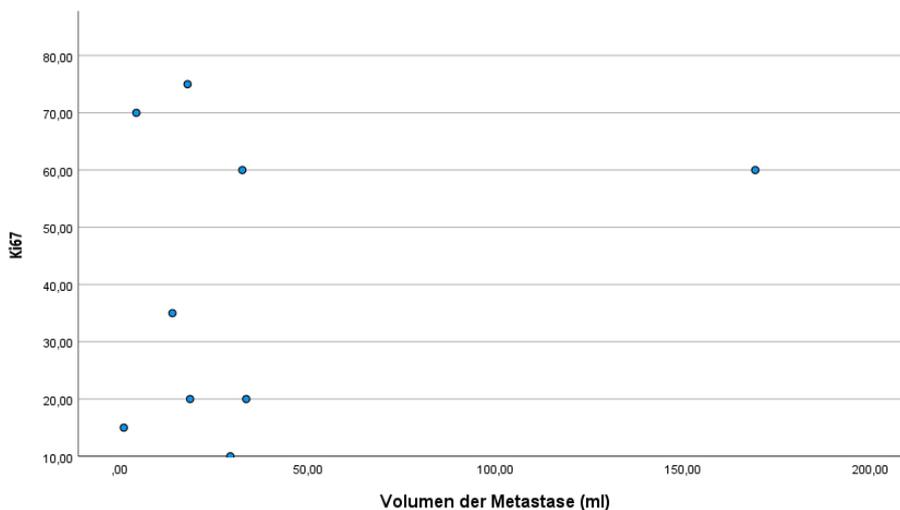


Abb. 14: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastase mit den Ki67-Index-Werten

3.2.5.1.3 Verhältnis von Volumen der Metastasen zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 15).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Volumenwerten der Metastase und der Zellzahl ($r = 0,102$; $p = 0,811$), (siehe Tab. 5, Abb. 15).

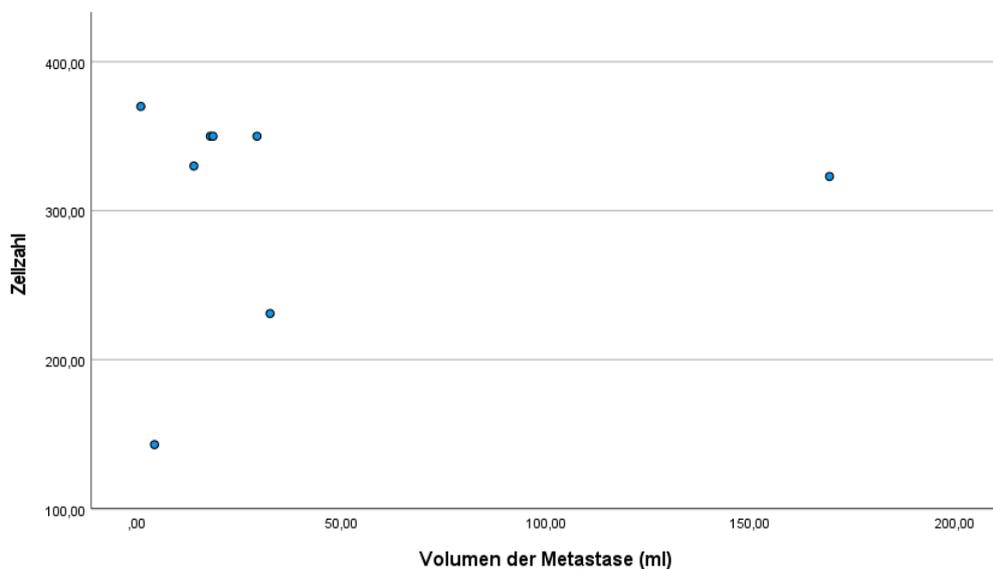


Abb. 15: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit der Zellzahl

3.2.5.1.4 Verhältnis von Volumen des Ödems zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 16).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Volumenwerten des Ödems und der Zellzahl ($r = 0,346$; $p = 0,401$), (siehe Tab. 5, Abb. 16).

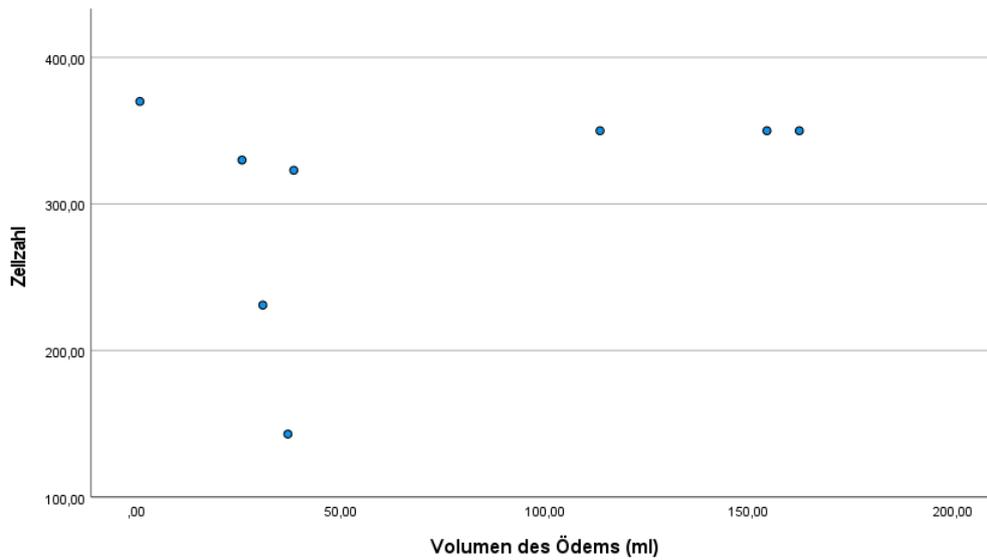


Abb. 16: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des Ödems mit der Zellzahl

3.2.5.2 Korrelation der Subgruppe: HER2+ Tumore

Tab. 6: Korrelationsanalysen zwischen Volumen der Metastasen und dem Ki67 sowie der Zellzahl. Korrelationsanalysen zwischen Volumen des perifokalen Ödems und dem Ki67 sowie der Zellzahl

Parameter	Ki67	Zellzahl
Volumen der Metastase (ml)	r = 0,053 p = 0,864	r = -0.432 p = 0,213
Volumen des Ödems (ml)	r = 0,202 p = 0,528	r = -0,148 p = 0,704

3.2.5.2.1 Verhältnis von Volumen des perifokalen Ödems zu Ki67

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Ki67 und den Volumenwerten des Ödems ($r = 0,202$; $p = 0,528$), (siehe Tab. 6, Abb. 17)

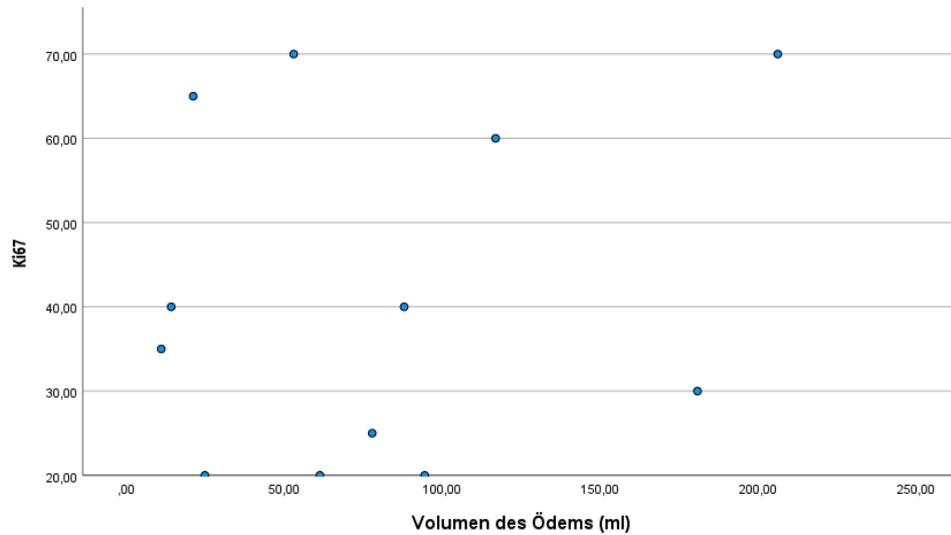


Abb.17: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des Ödems mit dem Ki67

3.2.5.2.2 Verhältnis von Volumen der Metastasen zu Ki67

Der Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten der Metastasen ($r = 0,053$; $p = 0,864$), (siehe Tab. 6, Abb. 18).

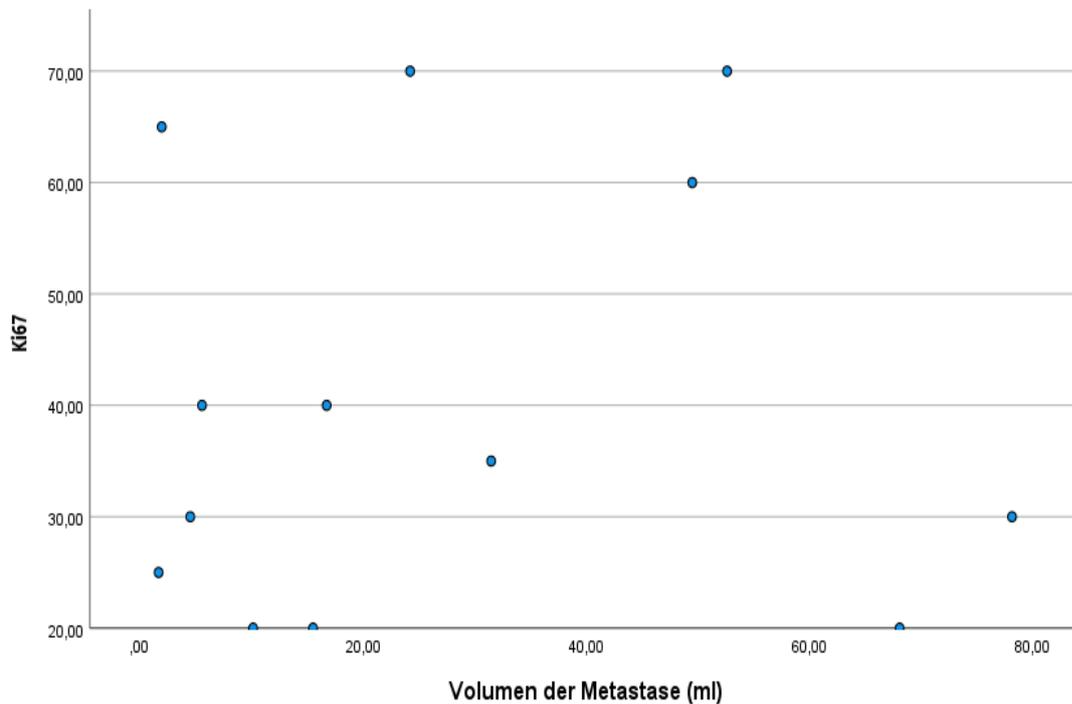


Abb. 18: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastase mit dem Ki67

3.2.5.2.3 Verhältnis von Volumen des Ödems zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 19).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Volumenwerte des Ödems und der Zellzahl ($r = 0,148$; $p = 0,704$), (siehe Tab. 6, Abb. 19).

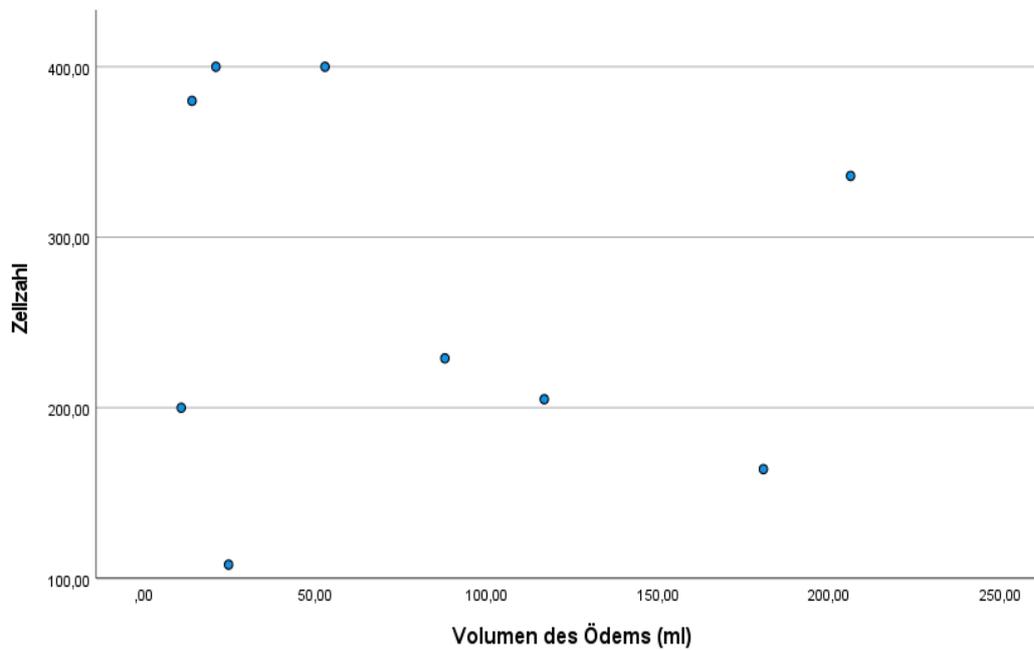


Abb.19: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des Ödems mit der Zellzahl

3.2.5.2.4 Verhältnis von Volumen der Metastasen zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 20).

Es zeigte sich eine nicht signifikante, inverse Korrelation zwischen den Volumenwerten der Metastasen und der Zellzahl ($r = -0,432$; $p = 0,213$), (siehe Tab. 6, Abb. 20).

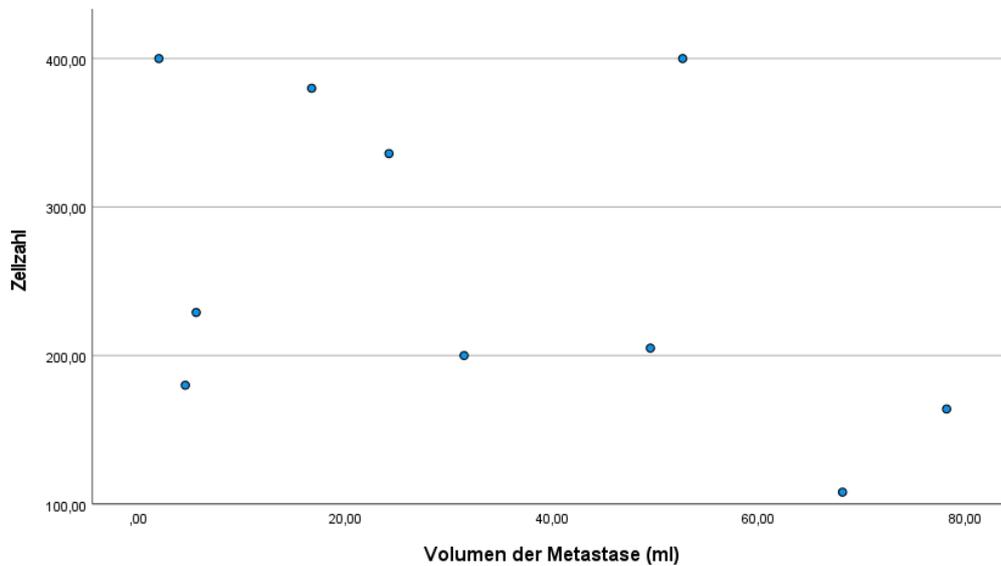


Abb. 20: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit der Zellzahl

3.2.5.3 Korrelation der Subgruppe: Triple-negativ Tumore

Tab. 7: Korrelationsanalysen zwischen Volumen der Metastasen und dem Ki67 sowie der Zellzahl. Korrelationsanalysen zwischen Volumen des perifokalen Ödems und dem Ki67 sowie der Zellzahl.

Parameter	Ki67	Zellzahl
Volumen der Metastase (ml)	$r = 0,011$ $p = 0,974$	$r = 0,219$ $p = 0,571$
Volumen des Ödems (ml)	$r = 0,050$ $p = 0,884$	$r = 0,027$ $p = 0,946$

3.2.5.3.1 Verhältnis von Volumen des Ödems zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 21).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Volumenwerte des Ödems und der Zellzahl ($r = 0,027$; $p = 0,946$), (siehe Tab. 7, Abb. 21).

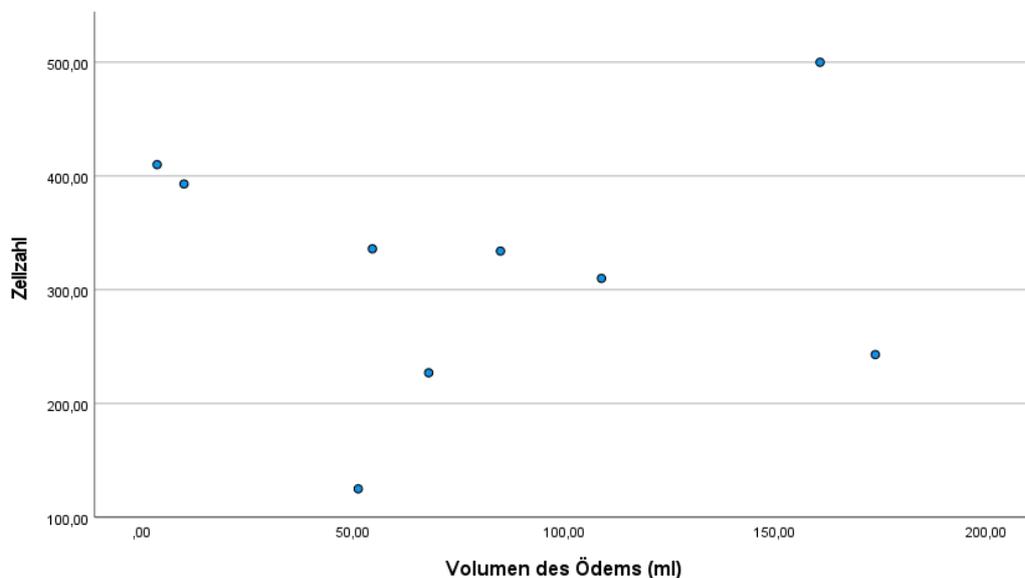


Abb. 21: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des Ödems mit der Zellzahl

3.2.5.3.2 Verhältnis von Volumen der Metastasen zur Zellzahl

Dargestellt sind die Zelldichten der Proben in Relation zu den gemessenen Volumenwerten der entsprechenden MRT-Untersuchung (siehe Abb. 22).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Volumenwerten der Metastasen und der Zellzahl ($r = 0,219$; $p = 0,571$), (siehe Tab. 7, Abb. 22).

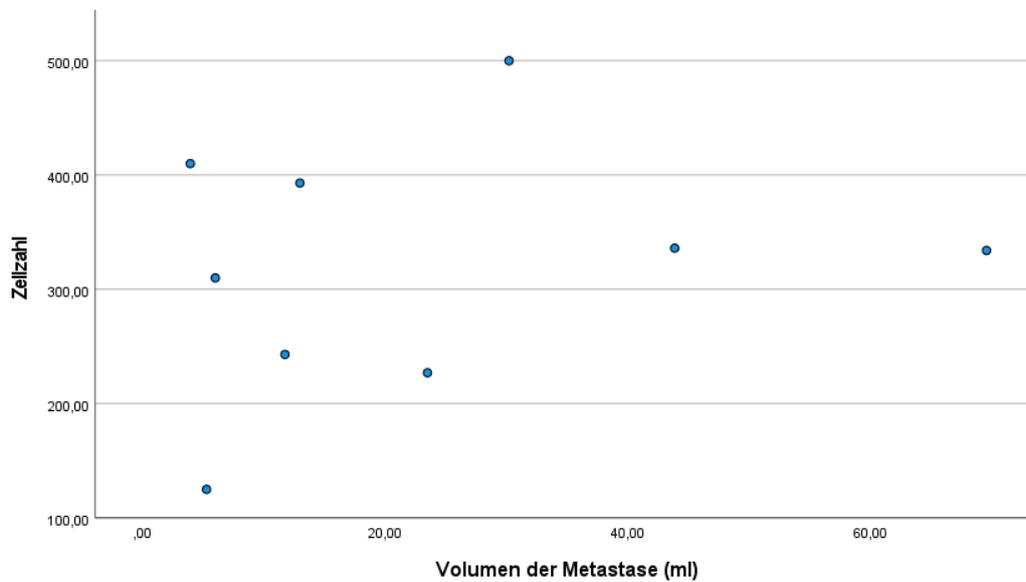


Abb. 22. Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit der Zellzahl

3.2.5.3.3 Verhältnis von Volumen des Ödems zu Ki67

Der Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten des Ödems ($r = 0,050$; $p = 0,884$), (siehe Tab. 7, Abb. 23)

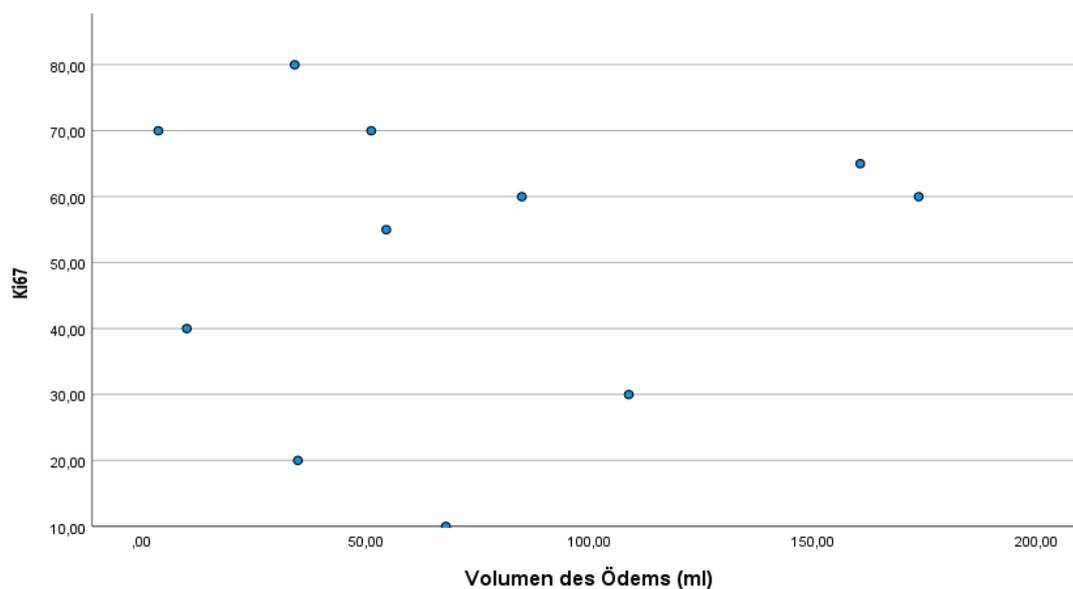


Abb. 23: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte des Ödems mit dem Ki67

3.2.5.3.4 Verhältnis von Volumen der Metastasen zu Ki67

Der Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten der Metastasen ($r = 0,011$; $p = 0,974$), (siehe Tab. 7, Abb. 24).

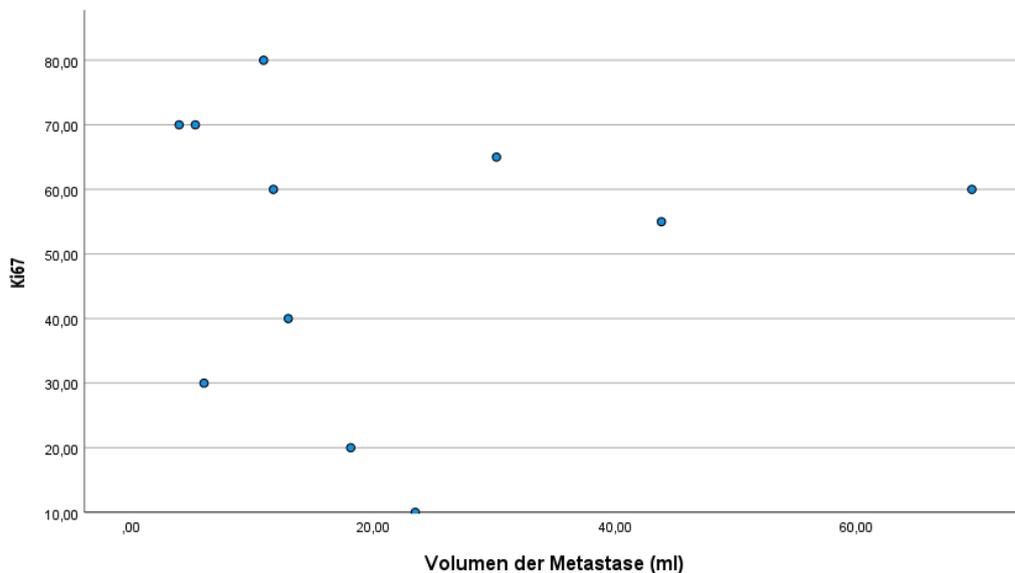


Abb. 24: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen gegenüber dem Ki67

3.3. Zusammenhänge zwischen dem Volumen der Metastase und Volumen des Ödems

3.3.1 Korrelation aller Metastasen

Die Volumenwerte der Metastasen korrelieren nicht signifikant mit den Volumenwerten des Ödems ($r = 0,155$; $p = 0,352$), (siehe Abb. 25).

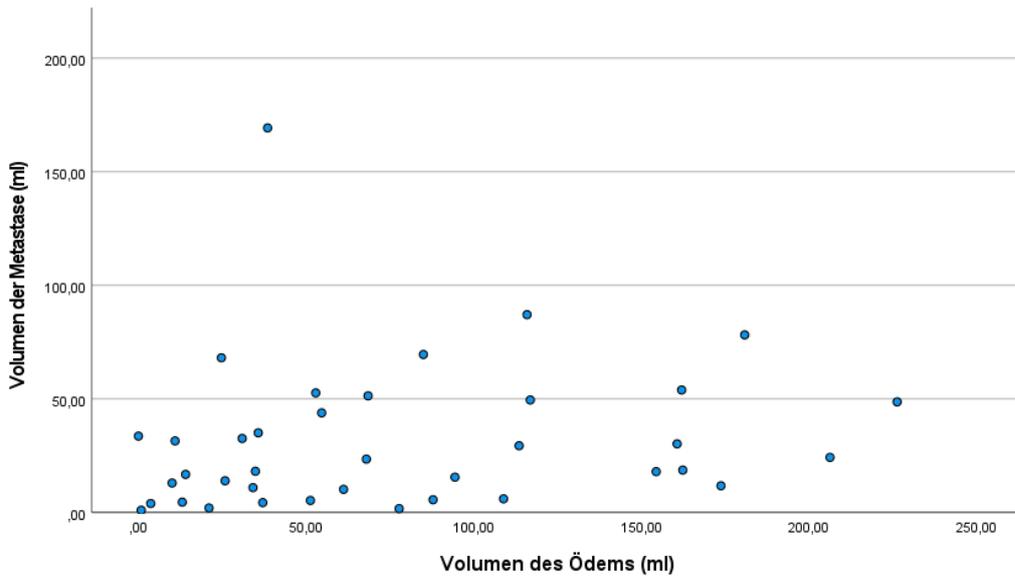


Abb. 25: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit den Volumenwerten des Ödems

3.3.2 Korrelation der Subgruppe: Luminal B-Tumore

Die Volumenwerte der Metastasen korrelieren nicht signifikant, aber negativ mit den Volumenwerten des Ödems ($r = -0,111$; $p = 0,777$), (siehe Abb. 26)

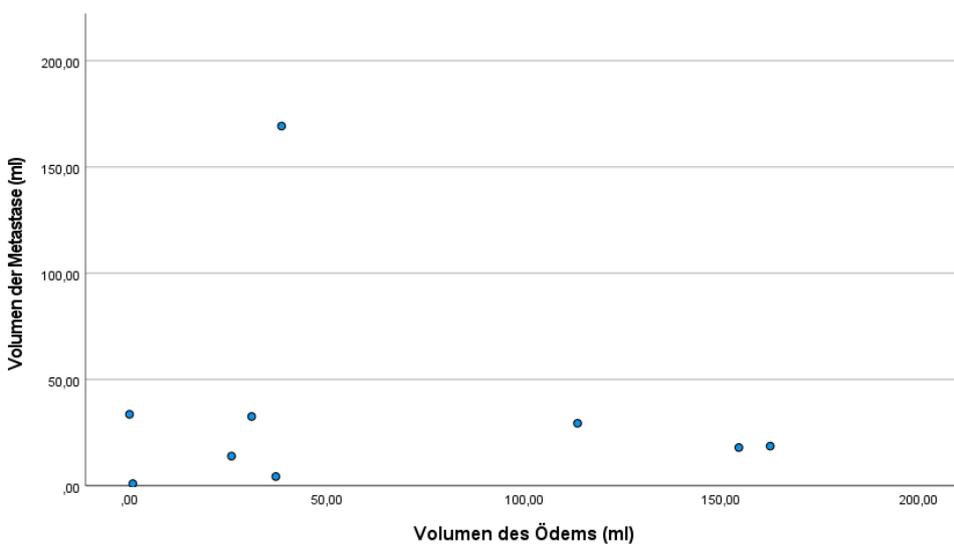


Abb. 26: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit den Volumenwerten des Ödems bei Luminal B-Tumore

3.3.3 Korrelation der Subgruppe: HER2+ Tumore

Die Volumenwerte der Metastase korrelieren nicht signifikant mit den Volumenwerten des Ödems ($r = 0,248$; $p = 0,436$), (siehe Abb. 27).

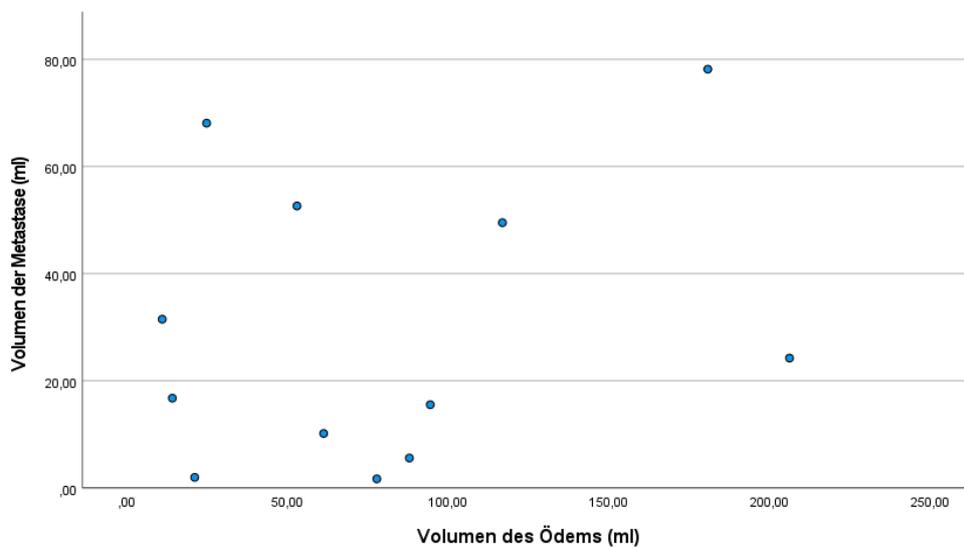


Abb. 27: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit den Volumenwerten des Ödems bei HER2+Tumore

3.3.4 Korrelation der Subgruppe: Triple-negativ Tumore

Die Volumenwerte der Metastasen korrelieren nicht signifikant mit den Volumenwerten des Ödems ($r = 0,180$; $p = 0,597$), (siehe Abb. 28).

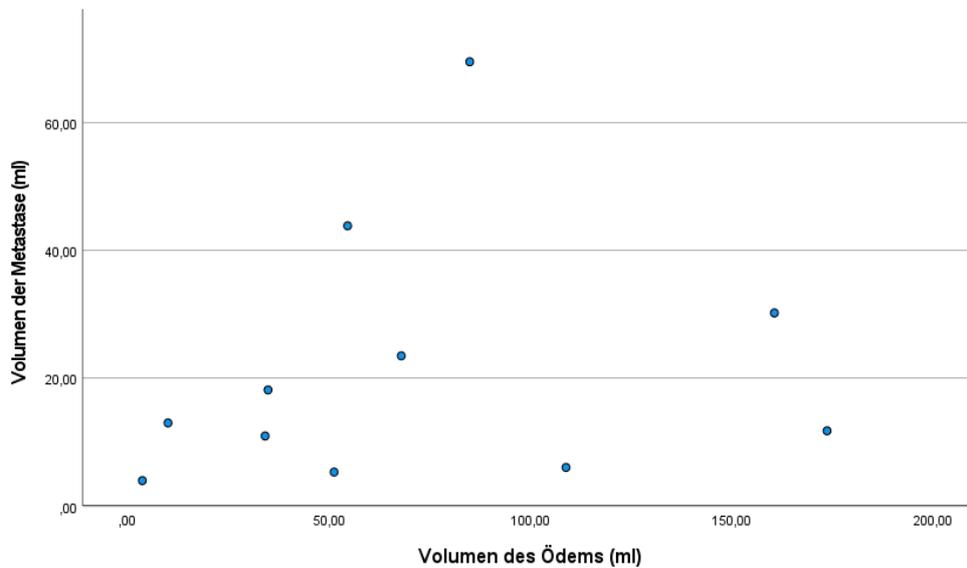


Abb. 28: Streudiagramm zur Veranschaulichung der Korrelation der Volumenwerte der Metastasen mit den Volumenwerten des Ödems bei Triple-negativen Tumore

3.4. Vergleichsanalyse von Volumen der Metastasen und Volumen des Ödems bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus

Tab. 8: Vergleichsanalyse von Volumen der Metastasen bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus. Vergleichsanalyse von Volumen des Ödems bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus.

Parameter	Luminal B	HER+	Triple-negativ	P-Wert
Volumen der Metastase (ml)	35,89	29,66	20,05	0,58
Volumen des Ödems (ml)	70,43	79,05	66,49	0,88

Der Mittelwert des Volumens der Metastase der drei Gruppen (Luminal B, HER+ und Triple-negativ) beträgt 27,62 ml mit einer mittleren Standardabweichung von 33,29 ml. Der Signifikanzwert beträgt hier 0,58. Somit liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den

Volumina der Metastase bei Gruppen mit unterschiedlichem Hormonrezeptor vor (siehe Tab. 8, Abb. 29). Ebenfalls gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Volumina des perifokalen Ödems bei Gruppen mit unterschiedlichem Hormonrezeptor mit einem Signifikanzwert von 0,88 (siehe Tab. 8 Abb. 30). Der Mittelwert des Volumens des perifokalen Ödems der drei Gruppen beträgt 72,18 ml mit einer mittleren Standardabweichung von 59,1 ml.

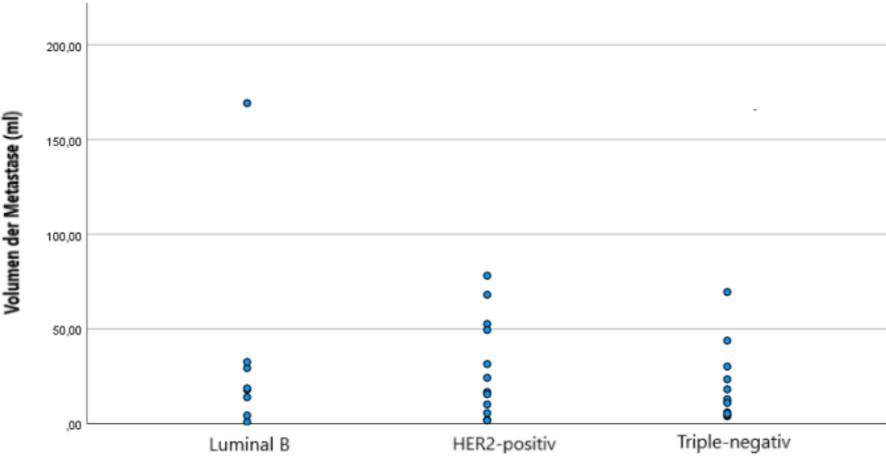


Abb. 29: Streudiagramm vom Metastasenvolumen bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus

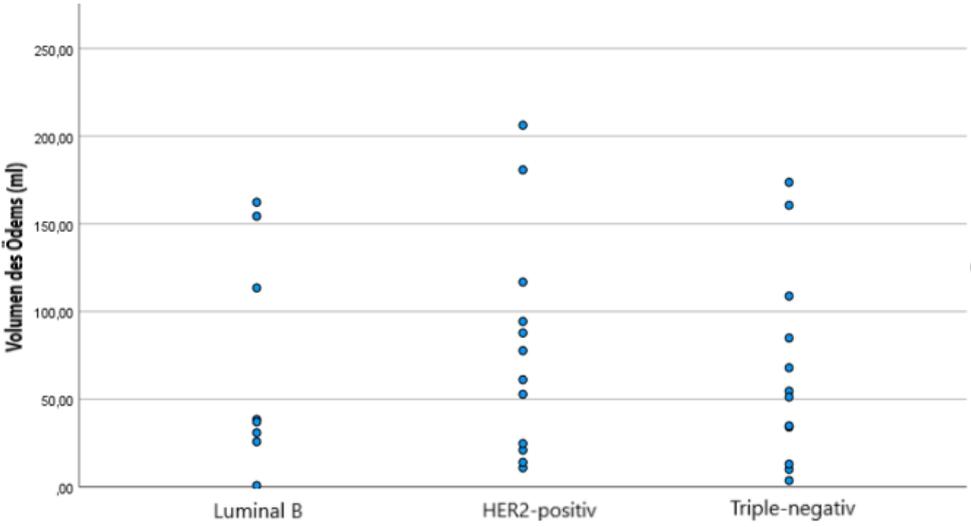


Abb.

30: Streudiagramm vom Volumen des Ödems bei unterschiedlichem Hormonrezeptorstatus

4. Diskussion

4.1 Untersuchungskollektiv

In dieser Studie konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Volumenwerten zerebraler Metastasen und deren perifokalem Ödem bei Patienten mit Mammakarzinom gefunden werden. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen zudem, dass keine signifikanten Korrelationen zwischen den Volumenwerten des perifokalen Ödems bzw. der Metastasenvolumina und den untersuchten histopathologischen Parametern bestehen. Ki67 korreliert nicht signifikant mit den Volumenwerten der Metastasen und deren perifokalen Ödemen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Ki67 und den Volumenwerten in den unterschiedlichen Hormonrezeptorgruppen. Es wurde auch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Volumen des perifokalen Ödems, dem Volumen der Metastasen und der Zellzahl zerebraler Metastasen festgestellt. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Volumenwerten und der Zellzahl innerhalb der unterschiedlichen Hormonrezeptorgruppen.

4.2 Vergleich zu den anderen Studien

Bisher wurden nur wenige Studien durchgeführt, die mögliche Zusammenhänge zwischen Volumenwerten zerebraler Metastasen, deren Ödem und histopathologischen Befunden untersuchen und dabei zu aufschlussreichen Ergebnissen kamen. Einige Arbeiten berichten über Korrelationen zwischen Volumenwerten des perifokalen Ödems und der Histopathologie der Metastasen. Im Vergleich zu anderen Studien zeigten die Untersuchungskollektive ähnliche mediane Erkrankungsalter der Patienten, bspw. betrug in den Studien von Meyer et al. aus dem Jahr 2021 und 2022 das mediane Alter $60,1 \pm 12,3$ und $60,2 \pm 13,3$ Jahre [29,33]. In der Studie von Bergoff et al. von 2016 [17] betrug das mediane Alter 58,5 Jahre und in der Studie von Spanberger et al. von 2013 [34] betrug das mediane Alter 59 und 60,5 Jahre. Dies bedeutet, dass das Alter kein Einflussfaktor ist, der zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.

In der Studie von Spanberger et al. von 2013 [34] und der Arbeit von Meyer et al. aus dem Jahr 2021 [33] wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen Ki67 und dem Ausmaß des Hirnödems gefunden. In der Studie von Meyer et al. in 2021 zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Volumenwerten zerebraler Metastasen unterschiedlicher Primaria und Volumenwerten der perifokalen Ödeme ($r = 0,17$; $p = 0,43$). Hier konnten ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den MRT-Volumina und dem Ki67 festgestellt werden, weder in den Korrelationsanalysen zwischen den Volumina supratentorieller Metastasen und dem Ki67 ($r = -0,09$, $p = 0,67$) noch in den Korrelationsanalysen zwischen den Volumina der perifokalen Ödeme und dem Ki67 ($r = 0,01$; $p = 0,99$) [33]. In der Studie von Spanberger et al. zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen Ki67 und dem Ausmaß des perifokalen Ödems in allen drei Subgruppen, wobei in dieser Studie die Unterteilung zwischen 3 Gruppen erfolgte: Grad I bei Ödemen kleiner als 1 cm, Grad II bei Ödemen größer als 1 cm und Grad III bei Ödemen größer als 2 cm mit Mittellinienüberschreitung [34].

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Bergoff et al. in 2016 [17] und in der Studie von Meyer et al. im Jahr 2022 [29] eine signifikante Korrelation der Lymphozyteninfiltration mit dem Hirnödem und der Prognose nachgewiesen werden. In den Arbeiten wurde das Hirnödem mit der Prognose des Überlebens bei unterschiedlichen primären Tumorentitäten, unter anderem dem Mammakarzinom, verglichen. Die Prognose in der Studie von Spanberger et al. war bei kleinem Hirnödem schlechter [34]. Hier wurden zwei Erklärungsmodelle dafür angegeben: 1. die diffuse Infiltration entlang der Gefäße und 2. die fokale Ausdehnung mit früher Induktion der Neoangiogenese. Dagegen führte in der Studie von Bergoff et al. die Größe des Ödems zu einer schlechteren Prognose. Dafür spricht, dass die Kollegen von Spanberger in einer Arbeit von 2016 [17] eine positive Korrelation von CD8+ tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) zwischen Ödem und Prognose fanden.

Die Volumenwerte des perifokalen Ödems geben zusätzliche Informationen zu dem medianen Gesamtüberleben der Krebspatienten mit zerebralen Metastasen. So wiesen Berghoff et al. nach, dass die Dichte der CD8+ TIL mit der peritumoralen Ödembildung in der präoperativen MRT-Bildgebung signifikant korrelierte ($p = 0,031$) und auch mit einem verlängerten medianen

Gesamtüberleben bei Patienten mit zerebralen Metastasen verbunden war, in dem die CD8+-Densität der exprimierenden, tumorinfiltrierenden Lymphozyten eine positive Korrelation mit dem medianen Gesamtüberleben zeigte ($p = 0,030$) [17].

Zudem analysierten Berghoff et al. die Rolle der tumorinfiltrierenden Lymphozyten bei Patienten mit zerebralen Metastasen, die sich einer Operation unterziehen [17]. Es zeigte sich, dass die Lymphozytenanzahl mit der Ausdehnung des umgebenden Ödems korrelierte, was bedeutet, dass sie bei den Patienten mit zerebralen Metastasen mit kleinem Ödem weniger vorhanden waren. Deswegen gilt in der Literatur das Ausmaß des Ödems bei Hirnläsionen, vor allem von zerebralen Metastasen, als ein wichtiger klinischer Faktor, weil er von prognostischer Relevanz ist und mit dem Gesamtüberleben in Verbindung steht [11,13,34,35].

Ein relativ neuer Aspekt in der Literatur ist die Korrelation zwischen dem Volumen zerebraler Metastasen und den tumorinfiltrierenden Lymphozyten des Stroma-Kompartiments (Kompartimentunterteilung der soliden Tumore: z.B. Tumor-Kompartiment, Stroma-Kompartiment und Gefäßsystem) [36].

Die Studie von Meyer et al. aus dem Jahr 2022 zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem Metastasenvolumen und Ödemvolumen ($r = -0,35$; $p = 0,07$), jedoch eine positive Korrelation zwischen den CD45-exprimierenden tumorinfiltrierenden Lymphozyten aus dem stromalen Kompartiment und dem Volumen zerebraler Metastasen ($r = 0,46$; $p = 0,02$). Das Tumorwachstum zerebraler Metastasen könnte zu einer Rekrutierung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten führen. Das peritumorale Ödem korrelierte jedoch nicht signifikant mit den CD45-exprimierenden tumorinfiltrierenden Lymphozyten aus dem stromalen Kompartiment ($r = -0,32$; $p = 0,11$) [29]. Dass das Tumorwachstum der Metastase zu einer Rekrutierung von tumorinfiltrierenden Lymphozyten führt, berichtete ebenfalls die Studie von Pujani et al. aus dem Jahr 2020 über Brustkrebspatientinnen, bei denen signifikant mehr CD45-exprimierende tumorinfiltrierende Lymphozyten in Tumoren mit höherem Grad und größerer Ausdehnung gefunden wurden [37].

Interessanterweise gibt es histologische Unterschiede der Tumormikroumgebung zwischen dem Primärtumor und zerebraler Metastase. So wurde bspw. bei Lungenkrebs in der Studie

von Kim et al. aus dem Jahr 2019 gezeigt, dass die zerebralen Metastasen im Vergleich zum Primärtumor signifikant weniger PD-1+ (programmed cell death ligand-1) TIL aufwiesen ($p = 0,034$) [38] Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Zhou J. et al. von 2018, dass die Zahl CD8+ TILs in zerebralen Metastasen signifikant niedriger war [39]. Bei Nierenzellkarzinomen waren in der Studie von Steindl et al. von 2021 die meisten TIL-Subtypen im Primärtumor und in der zerebralen Metastase gleich stark ausgeprägt ($p > 0,05$) [40].

Die Pathophysiologie der Ödembildung ist komplex und betrifft verschiedene Zelltypen. So berichteten Papadopoulos et al. in den Studien von 2004 und 2001, dass die Krebszellen das Fehlen von „tight junctions“ und die Störung des Mikromilieus verursachen können, was zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße führen kann [41,42]. Dies lässt sich makroskopisch durch Ödeme im MRT zeigen. Auf jeden Fall lässt sich feststellen, dass die komplexen Interaktionen der Mikroumgebung des Tumors nicht vollständig verstanden sind.

Bei Patienten mit zerebralen Metastasen werden die neurologischen Symptome im Zusammenhang mit dem Masseneffekt hauptsächlich durch das umgebende Ödem verursacht, so dass die Analyse der Ursachen des peritumoralen Ödems bei zerebralen Metastasen eine wichtige Rolle spielen könnte laut der Studie von Wick et al. von 2004 [15]. Vermutlich könnte das Vorhandensein eines kleinen Ödems ein Surrogat-Biomarker für die Aktivierung des Immunsystems bei Patienten mit zerebralen Metastasen sein. Darüber hinaus könnte das Immunsystem eine größere Rolle bei der Manifestation des Ödems spielen als Merkmale, wie die Zellproliferation, die Dichte der Mikrogefäße und die Invasivität, die bspw. in der Studie von Meyer et al. 2021 [33] untersucht wurden.

Spanberger et al. stellten 2013 eine positive Assoziation zwischen Mikrogefäßdichte und Ödemgrad sowie mit einem neoangiogenen Muster fest. Die Volumenwerte der ähnlichen Tumore waren auch nicht mit dem umgebenden Hirnödemen assoziiert [34].

4.3 Ergebnisse in Bezug zu Studien zu primären Hirntumoren und im Vergleich zu zerebralen Metastasen

In der Studie von Gawlitza et al. [43], in welcher der Zusammenhang zwischen Hirnödemen und Histopathologie bei Meningeomen untersucht wurde, wurde berichtet, dass die Aquaporin-Expression nur mit dem Ödemindex und nicht mit dem Tumolvolumen, der Zellzahl oder dem Proliferationsindex zusammenhing. In Studien wie der von Iwado et al. von 2012 wurde gezeigt, dass der Ödemgrad signifikant positiv mit der MMP9-Expression in Meningeomen assoziiert war. Bei Meningeomen wird diese Assoziation durch eine Zerstörung der Arachnoidea durch MMP9 und die Bildung einer pialen Blutversorgung verursacht. Insofern wird darauf hingedeutet, dass die Invasivität des Tumors, gemessen an der Expression von MMP9, eine Rolle bei der Bildung eines peritumoralen Ödems der Hirnläsionen spielen könnte [44]. Allerdings haben Meningeome eine deutlich andere Tumorbilologie als Hirnmetastasen. Von ähnlichen Befunden wurde bei Gliomen mit einer positiven Assoziation zwischen MMP9 und Ödemindex in der Studie von Liu et al. aus dem Jahr 2011 [45] berichtet. Daraus lässt schließen, dass die Expression von VEGF und MMP9 im Tumorgewebe in Kombination mit dem peritumoralen Ödemindex/Ödemgrad, dem Prozentsatz des KM-Enhancement und der Tumorgöße sowie anderen MRT-Merkmalen als Indikatoren für bösartiges Verhalten verwendet werden kann, was der Schlüssel für eine frühzeitige Diagnose von Hirngliomen ist. Auf diese Weise können die Patienten rechtzeitig chirurgisch behandelt werden, typischerweise mit einer Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie, was für die Lebensqualitätsverbesserung von großer Bedeutung ist. Interessanterweise wurde bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in der Studie von T. Donnem et al. von 2011 ein linearer Zusammenhang zwischen der Expression von Wachstumsfaktoren und dem Tumolvolumen festgestellt [46]. Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von Meyer et al. von 2021 berichtet [33], dass in der Untergruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome eine inverse Korrelation von MMP9 mit dem Ödemgrad besteht. Diese kann jedoch nicht für alle metastatischen Läsionen verallgemeinert werden. In der Studie von Meyer et al. [33] konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Expression von Wachstumsfaktoren und peritumoralen Ödemen bei zerebralen Metastasen festgestellt werden.

Davon, dass das MMP9 ein Schlüsselfaktor für ein mögliches malignes Verhalten insbesondere für die Metastasierung ist, wurde ebenfalls in der Studie von Mendes et al. aus dem Jahr 2005 berichtet [47]. Außerdem zeigte die Studie von Calluad et al. von 2019 [48], dass das Verhältnis zwischen den Volumenwerten des Ödems und dem Tumolvolumen bei Patienten mit Metastasen in der posterioren Fossa cerebri im Vergleich zur Ödemausdehnung allein einen großen Einfluss auf das Überleben hat. Dieser starke prognostische Faktor könnte in der klinischen Praxis als interessantes Instrument zur Unterstützung der Behandlung der Patienten eingesetzt werden. Sowohl in der Studie von Calluad et al. als auch in der Studie von Kerschbaumer et al. von 2017 wurde festgestellt, dass die Ausdehnung des Ödems ein ungünstiger prognostischer Faktor ist, was bspw. für supra- und infratentorielle Metastasen zutrif [11]. Ebenfalls nahm die Ausdehnung des Ödems auch einen entscheidenden Einfluss auf die Vorhersage des Ansprechens auf die radiochirurgische Therapie [13,49].

Laut der Studie von Papadopoulos et al. von 2004 [41] weisen Metastasen mit einem größeren Ödem ein schlechteres Ergebnis nach Radiochirurgie auf als Metastasen mit einem kleinen Ödem. Auch neigen erstere eher dazu, neue metastatische Läsionen zu entwickeln. In diesem Zusammenhang könnten die Patienten von einem aggressiveren Ansatz, d. h. einer Ganzhirnbestrahlung nach der Radiochirurgie profitieren. Darüber hinaus ist es laut der Studie von Zhou et al. von 2016 [49] wichtig, zwischen supratentoriellen und infratentoriellen zerebralen Metastasen zu unterscheiden, denn es hat sich herausgestellt, dass die Ödeme supratentorieller Hirnmetastasen größer sind. Meyer et al. von 2021 fanden ebenfalls einen Trend dafür, dass die supratentoriellen Ödeme größer als infratentorielle Ödeme sind [33]. In unserer Studie zeigten 24 Patienten supratentorielle Metastasen, 8 Patienten wiesen infratentorielle Hirnmetastasen und 6 Patienten sowohl supra- als auch infratentorielle Metastasen auf. Bei der geringen Anzahl der Patienten mit infratentoriellen Metastasen konnte in unserer Studie eine geringere Überlebensrate nicht bewiesen werden.

4.4 Stärken der Arbeit

Sowohl in der aktuellen als auch in den Studien von Meyer et al. von 2021 und 2022 [29,33] wurde eine vollständige volumetrische Analyse zur Quantifizierung des Tumors und des Ödems durchgeführt, während in den anderen Studien, bspw. in der Studie von Spanberger et al. aus dem Jahr 2013 und in der Studie von Berghoff et al. von 2016, nur eine kategorische Einteilung der Ödeme vorgenommen wurde: kleiner als 1 cm, größer als 1 cm Ödem ohne Mittellinienüberschreitung sowie größer als 2 cm Ödem mit Mittellinienüberschreitung [17,34]. Also bieten die aktuelle und die Studie von Meyer et al. von 2021 einen besseren und genaueren Ansatz [33]. In dieser Studie ist im Vergleich zu oben erwähnten Arbeiten die Zahl von untersuchten Patienten mit zerebralen Metastasen eines Mammakarzinoms als Primarius höher und es wurde die Bildgebung und die Histopathologie unabhängig voneinander durchgeführt. Beim Großteil der Patienten wurden die zerebralen Metastasen vollständig reseziert und somit konnte hier eine repräsentative Aussage zum gesamten Tumor getroffen werden. Ein Vorteil unserer Studie ist ebenfalls die Tatsache, dass die zerebralen Metastasen bezüglich des Hormonrezeptorstatus der Metastase oder des Primarius kleineren Untergruppen zugeordnet und analysiert wurden, wobei die Ergebnisse der Untergruppen die Hauptergebnisse bestätigten.

Die präoperativen MRT-Bilddaten wurden, wie schon in der Methodik erwähnt, mit einer hochentwickelten, semiautomatischen Auswertungssoftware bearbeitet, was einen deutlich besseren und genaueren Ansatz darstellt.

4.5 Schwächen der Arbeit

In unserer Studie sind einigen Einschränkungen zu beachten. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Studie. Zweitens ist zu erwähnen, dass in dieser Studie eine relativ geringe Patientenzahl einbezogen wurde. Als Drittes ist zu erwähnen, dass die zerebralen MRT-Untersuchungen mit unterschiedlicher Magnetfeldstärken durchgeführt worden sind.

4.6 Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Volumenwerten der zerebralen Metastasen und deren perifokalen Ödem gefunden werden. Unsere Ergebnisse bestätigten, dass das Volumen des Ödems und der Metastasen nicht signifikant mit dem histopathologischen Parameter, Ki67 und der Zellzahl bei unterschiedlichen Hormonrezeptor-Subgruppen korrelieren. Damit ist das Volumen des Ödems kein valider prognostischer Marker.

4.7 Ausblick

Aufgrund der nicht signifikanten Korrelationen konnten wir nicht bestätigen, dass die Volumenwerte ausschlaggebend für die Prognose sind.

Für zukünftige Studien würde es sich als sinnvoll erweisen, zusätzliche Untersuchungen durchzuführen, in denen DWI-Sequenzen bzw. das DWI-Signal als prädiktiver Wert analysiert werden. Ebenfalls könnte eine Differenzierung zwischen soliden und zystischen Anteilen der Metastasen durchgeführt werden, wodurch die Prognose evtl. genauer vorhergesagt werden könnte.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine mögliche Korrelation zwischen den Volumenwerten zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom und deren perifokalen Ödemen im Vergleich zu den histopathologischen Parametern wie Zellzahl, Proliferationsindex und Hormonrezeptorstatus zu analysieren.

In der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe wurde eine größtmögliche sogenannte „region of interest“ (ROI) um die Ränder der Metastasen eingezeichnet. In der FLAIR-Sequenz oder in der T2-Sequenz wurde eine größtmögliche ROI um die Ränder der Metastasen und des umgebenden Ödems eingezeichnet. Die eingezeichneten ROIs in der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe wurden als „Metastase“ und in der FLAIR-Sequenz als „Metastase und Ödem“ gespeichert. Die T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe und die FLAIR-Sequenz mit den eingezeichneten ROIs wurden fusioniert und die ROIs wurden auf die T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe transferiert und gespeichert. Im Weiteren ergab sich das Volumen des Ödems durch die Subtraktion der „Metastase“ aus dem „Ödem + Metastase“. Die in jeder Schicht eingezeichneten ROI vereinigten sich automatisch zum „volume of interest“ (VOI) und umfassten die Voxel-Information über die Metastasenanteile und das perifokale Ödem durch die Verarbeitung durch die MIM-Software. Die Histogramm-Parameter der Metastasen und des umgebenden Ödems wurden automatisch berechnet. Alle analysierten Metastasen wurden chirurgisch reseziert und histopathologisch untersucht. Die Abschätzung des Metastasen-Proliferationsindex erfolgte anhand von Ki67-Antigen gefärbten Präparaten. Die so gewonnenen Daten wurden mit Hilfe einer deskriptiven Statistik ausgewertet. Die Analysen der Volumenwerte der Metastasen und des perifokalen Ödems erfolgten mittels eines zweiseitigen T-Tests und einer ANOVA.

In unserer Studie konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Volumenwerten zerebraler Metastasen und deren perifokalen Ödemen gefunden werden ($p = 0,425$). Unsere Ergebnisse bestätigten, dass die Volumina des Ödems und der Metastasen nicht signifikant

mit den histopathologischen Parametern Ki67 und Zellzahl bei unterschiedlichen Hormonrezeptor-Subgruppen korrelieren.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Lüftner DMVSA. Brustkrebs, deutsche Krebsgesellschaft. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs-definition-und-haeufigkeit.html> 2022;
- [2] Kittner PKS. Mammakarzinom (Brustkrebs). <https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/mammakarzinom-brustkrebs#Definition> 2022;
- [3] Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) DK e. V (DKG) und DK (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf 2021;
- [4] John Hopkins Medicine, Pathology. . Im Internet: <https://pathology.jhu.edu/breast/staging-grade/>; Stand: 24.04.2023
- [5] Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, et al. How Reliable Is Ki-67 Immunohistochemistry in Grade 2 Breast Carcinomas? A QA Study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. PLoS One 2012; 7: e37379. doi:10.1371/journal.pone.0037379
- [6] Inwald E, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, et al. Ki-67 als Prognoseparameter in der Routineversorgung von Frauen mit primärem Mammakarzinom? Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2012; 9. doi:10.1055/s-0032-1313439
- [7] Lombardi A, Lazzeroni R, Bersigotti L, et al. The Proper Ki-67 Cut-Off in Hormone Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Analysis with Long-Term Follow-Up. Breast Cancer: Targets and Therapy 2021; Volume 13: 213–217. doi:10.2147/BCTT.S305440
- [8] Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005; 75: 5–14. doi:10.1007/s11060-004-8093-6
- [9] Duchnowska R, Loibl S, Jassem J. Tyrosine kinase inhibitors for brain metastases in HER2-positive breast cancer. Cancer Treat Rev 2018; 67: 71–77. doi:10.1016/j.ctrv.2018.05.004
- [10] Müller V, Laakmann E, Grottke A, et al. Cerebral metastasis in breast cancer. Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2018; 15: 213–218. doi:10.1055/a-0753-3504
- [11] KERSCHBAUMER J, BAUER M, POPOVSCAIA M, et al. Correlation of Tumor and Peritumoral Edema Volumes with Survival in Patients with Cerebral Metastases. Anticancer Res 2017; 37: 871–876. doi:10.21873/anticancerres.11392

- [12] Morikawa A, Jordan L, Rozner R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 23–28. doi:10.1016/j.clbc.2016.07.002
- [13] Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, et al. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 8. doi:10.1186/s13058-015-0665-1
- [14] Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp Hematol Oncol* 2015; 4: 33. doi:10.1186/s40164-015-0028-8
- [15] Wick W, Küker W. Brain Edema in Neurooncology: Radiological Assessment and Management. *Oncol Res Treat* 2004; 27: 261–266. doi:10.1159/000077976
- [16] Schneider T, Kuhne JF, Bittrich P, et al. Edema is not a reliable diagnostic sign to exclude small brain metastases. *PLoS One* 2017; 12: e0177217. doi:10.1371/journal.pone.0177217
- [17] Berghoff AS, Fuchs E, Ricken G, et al. Density of tumor-infiltrating lymphocytes correlates with extent of brain edema and overall survival time in patients with brain metastases. *Oncoimmunology* 2016; 5: e1057388. doi:10.1080/2162402X.2015.1057388
- [18] Witzel I, Kantelhardt EJ, Milde-Langosch K, et al. Management of Patients with Brain Metastases Receiving Trastuzumab Treatment for Metastatic Breast Cancer. *Onkologie* 2011; 34: 304–308. doi:10.1159/000328679
- [19] Laakmann E, Witzel I, Scriba V, et al. Radiological Patterns of Brain Metastases in Breast Cancer Patients: A Subproject of the German Brain Metastases in Breast Cancer (BMBC) Registry. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1615. doi:10.3390/ijms17101615
- [20] Niikura N, Hayashi N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 103–112. doi:10.1007/s10549-014-3090-8
- [21] Fink K, Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 209. doi:10.4103/2152-7806.111298
- [22] <https://radiology.ucsf.edu/blog/neuroradiology/exploring-the-brain-is-ct-or-mri-better-for-brain-imaging> . UCSF Radiology Department of Radiology & Biomedical Imaging University of California, San Francisco 2012;
- [23] Kaufmann TJ, Smits M, Boxerman J, et al. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol for clinical trials in brain metastases. *Neuro Oncol* 2020; 22: 757–772. doi:10.1093/neuonc/noaa030
- [24] <https://vetsuisse.iml.unibe.ch/radiosurfvet>. RadioSurfVet, Universität Bern, Universität Zürich

- [25] Lignelli A, Khandji AG. Review of Imaging Techniques in the Diagnosis and Management of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22: 15–25. doi:10.1016/j.nec.2010.09.002
- [26] Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. *RadioGraphics* 2009; 29: 1433–1449. doi:10.1148/rg.295095034
- [27] Kukuk G, Greschus S, Goldstein J, et al. Diffusionsbildgebung: Technik und klinische Anwendung. *Radiologie up2date* 2017; 17: 83–103. doi:10.1055/s-0042-122605
- [28] Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, et al. Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults. *RadioGraphics* 2006; 26: S173–S189. doi:10.1148/rg.26si065513
- [29] Meyer H-J, Höhn A-K, Prasse G, et al. Associations between tumor and edema volumes with tumor infiltrating lymphocytes in brain metastasis – A preliminary study. *Clin Neurol Neurosurg* 2022; 212: 107088. doi:10.1016/j.clineuro.2021.107088
- [30] <https://www.mimsoftware.com/>.
- [31] cellSens Imaging Software. <https://www.olympus-lifescience.com/en/software/cellsens/>.
- [32] Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman and Hall/CRC; 1990
- [33] Meyer H-J, Hamerla G, Höhn A-K, et al. Perifocal edema volume is not associated with immunohistochemical features reflecting proliferation potential, microvessel density, neoangiogenesis and invasiveness in brain metastasis. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; 202: 106537. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106537
- [34] Spanberger T, Berghoff AS, Dinhof C, et al. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases. *Clin Exp Metastasis* 2013; 30: 357–368. doi:10.1007/s10585-012-9542-9
- [35] Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101: 736–750. doi:10.1093/jnci/djp082
- [36] Danenberg E, Bardwell H, Zanotelli VRT, et al. Breast tumor microenvironment structures are associated with genomic features and clinical outcome. *Nat Genet* 2022; 54: 660–669. doi:10.1038/s41588-022-01041-y

- [37] Pujani M, Jain H, Chauhan V, et al. Evaluation of Tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage. *Breast Dis* 2020; 39: 61–69. doi:10.3233/BD-200442
- [38] Kim R, Keam B, Kim S, et al. Differences in tumor microenvironments between primary lung tumors and brain metastases in lung cancer patients: therapeutic implications for immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer* 2019; 19: 19. doi:10.1186/s12885-018-5214-8
- [39] Zhou J, Gong Z, Jia Q, et al. Programmed death ligand 1 expression and CD8+ tumor-infiltrating lymphocyte density differences between paired primary and brain metastatic lesions in non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 498: 751–757. doi:10.1016/j.bbrc.2018.03.053
- [40] Steindl A, Alpar D, Heller G, et al. Tumor mutational burden and immune infiltrates in renal cell carcinoma and matched brain metastases. *ESMO Open* 2021; 6: 100057. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100057
- [41] Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, et al. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience* 2004; 129: 1009–1018. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.05.044
- [42] Papadopoulos MC, Saadoun S, Woodrow CJ, et al. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 384–395. doi:10.1046/j.0305-1846.2001.00341.x
- [43] Gawlitza M, Fiedler E, Schob S, et al. Peritumoral Brain Edema in Meningiomas Depends on Aquaporin-4 Expression and Not on Tumor Grade, Tumor Volume, Cell Count, or Ki-67 Labeling Index. *Mol Imaging Biol* 2017; 19: 298–304. doi:10.1007/s11307-016-1000-7
- [44] Iwado E, Ichikawa T, Kosaka H, et al. Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas. *Neuropathology* 2012; 32: 638–646. doi:10.1111/j.1440-1789.2012.01312.x
- [45] LIU Y, ZHOU Y, ZHANG X-S, et al. Expression of VEGF and MMP-9 and MRI imaging changes in cerebral glioma. *Oncol Lett* 2011; 2: 1171–1175. doi:10.3892/ol.2011.384
- [46] Donnem T, Andersen S, Al-Saad S, et al. Prognostic Impact of Angiogenic Markers in Non–Small-Cell Lung Cancer is Related to Tumor Size. *Clin Lung Cancer* 2011; 12: 106–115. doi:10.1016/j.clcc.2011.03.005
- [47] Mendes O, Kim H-T, Stoica G. Expression of MMP2, MMP9 and MMP3 in Breast Cancer Brain Metastasis in a Rat Model. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22: 237–246. doi:10.1007/s10585-005-8115-6

- [48] Calluaud G, Terrier L-M, Mathon B, et al. Peritumoral Edema/Tumor Volume Ratio: A Strong Survival Predictor for Posterior Fossa Metastases. *Neurosurgery* 2019; 85: 117–125. doi:10.1093/neuros/nyy222
- [49] Zhou C, Yang Z, Yao Z, et al. Segmentation of peritumoral oedema offers a valuable radiological feature of cerebral metastasis. *Br J Radiol* 2016; 89: 20151054. doi:10.1259/bjr.20151054

Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen die mich während der Erstellung und Bearbeitung meiner Dissertation und auch darüber hinaus unterstützt haben.

Herzlichen Dank an Prof. Alexey Surov, der mich sehr engagiert in die wissenschaftliche Tätigkeit eingeführt hat und als Mentor und Lektor maßgeblich an dieser Promotion beteiligt war.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Pech und Dr. Größer, die immer ein offenes Ohr für Fragen hatten und mich bei der Erstellung dieser Promotion außerordentlich unterstützt haben.

Mein Dank gilt auch meinen guten Kollegen Felix, Jessica, Janet, Romy und Max für die nötige Hilfe und Unterstützung.

Und zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern, meine Schwester und Großeltern danken, die mich während meines gesamten bisherigen Lebens außerordentlich unterstützt haben.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Korrelation zwischen Volumen, perifokalem Ödem und histologischen Parametern zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Surov ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 12.10.2023

Unterschrift

Lebenslauf

Marija Stojkova

Kontaktdaten:

stojkova_marija@yahoo.com

marija.stojkova@med.ovgu.de

Geboren: 02.07.1992 in Strumica, Mazedonien

Nationalität: Mazedonisch

Klinische Erfahrung

Seit 07/2019	Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg <ul style="list-style-type: none">• Assistenzärztin
03/2018-07/2019	Universitätsklinik für Neuroradiologie, Magdeburg <ul style="list-style-type: none">• Assistenzärztin
07/2017-11/2017	Städtisches Krankenhaus Strumica, Mazedonien <ul style="list-style-type: none">• Staatliches Berufspraktikum (Radiologie im Fokus)
02/2017 – 04/2017	Universitätsklinik Eppendorf- Hamburg, Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">• Innere Medizin (Gastroenterologie, Pulmologie)
05/2017-06/2017	<ul style="list-style-type: none">• Radiologie
09/2016- 11/2016	Universitätsklinik Skopje, Mazedonien, Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">• Chirurgie

Famulaturen

07/2016	Pädiatrie (4 Wochen) Kaiser-Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital, Wien, Österreich
07/2015	Kardiologie (2 Wochen) Universitätsklinik, Herzzentrum- Köln
07-08/2014	Hämato-Onkologie (3 Wochen) Universitätsklinik Köln
07/2012+07/2013	Radiologie (4 Wochen) Städtisches Krankenhaus Strumica, Mazedonien

Promotion, Hochschulstudium, schulische Ausbildung

Seit 11/2021	Dissertationsarbeit in der Universitätsklinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin, Magdeburg „Korrelation zwischen Volumen, perifokalem Ödem und histologischen Parametern zerebraler Metastasen bei Patienten mit Mammakarzinom“ Betreuer: Univ.-Prof. Dr. med. Alexey Surov
11/2019	Approbationsurkunde Landesverwaltungsamt Halle, Sachsen- Anhalt
12/2017	Medizinische Lizenz Ärzttekammer, Skopje, Mazedonien
09/2011-06/2017	Studium der Humanmedizin Universität St. „Kyrill und Method“, Medizinische Fakultät, Skopje, Mazedonien Gesamtnote: 9.05/10

09/2007-06/2011 | **Gymnasium**
SOU „Jane Sandanski“, Strumica, Mazedonien
Abiturabschlussprüfung ausgezeichnet mit 99.656 %

Kongresse und Fortbildungen

- | | |
|--------------------------------|---|
| 13-14/03 und
17-18/03/2023 | <ul style="list-style-type: none">• Großer Kurs Mammographie, Neuss |
| 13-17/07/2023
07-09/11.2019 | <ul style="list-style-type: none">• Teilnahme- ECR 2022, Wien, Österreich• Teilnahme- 4. Mitteldeutsches Neuroradiologie-Symposium, Dresden |
| 20/10/2018 | <ul style="list-style-type: none">• Teilnahme- 4. Herbstsymposium für Radiologen, Leipzig |
| 10-13/05/2013 | <ul style="list-style-type: none">• Aktive Teilnahme- Internationaler medizinisch-wissenschaftlicher Kongress- Ohrid, Mazedonien
Titel der Präsentation: „Die Verwendung der ELISA-Technik in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen“ |
| 04/2016 | <ul style="list-style-type: none">• Teilnahme- Internationaler Workshop für Radiologie, Skopje, Mazedonien |
| 11/2015 | <ul style="list-style-type: none">• Teilnahme- Internationales Symposium WHSS, Skopje, Mazedonien |

Stipendien und Preise

- **Staatliches Stipendium für talentierte Studierende mit sehr guten Noten (09/2013-06/2017)**
- **Stipendium im Rahmen des Programms „Medizinstudenten ohne Grenzen“, für die Famulatur in der Pädiatrie, Wien (07/2016)**

- **DAAD Stipendium-** Internationaler Kölner Sommersprachkurs für die deutsche Sprache und Kultur- Niveaustufe B2.1 (08/2015)
- **Staatliches Stipendium** für III Platz im nationalen Wettbewerb -Soziologie, 09/ 2009-06/2011
- Erfolgreiche Teilnahme am EUROPIAN DNA-TAG 2010 ESHG 07/2010
- III Preis Wettbewerb für Physik, 19/04/2008, Konce, Mazedonien

Soziales Engagement

10/ 2011-
06/2017

- Mitglied der Europäischen Medizinischen Studentischen Assoziation (EMSA)

12/2015 -
12/2016

- Präsident für die Kommission „Gesundheitslehre“ in dem Parlament für Medizinstudenten in Universität „St. Kyrill und Method“ Skopje, Mazedonien

2009-2011

- Freiwillige Sozialarbeit in der ersten Kinderbotschaft der Welt in Skopje, Mazedonien

Magdeburg, 12.10.2023