

Aus der Klinik für Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Langzeitergebnisse von Patientinnen mit zerebralen
Metastasen bei histologisch gesichertem Ovarialkarzinom**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Von Khalid El Khalfaoui

aus Essen

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich

Gutachter:

- 1. Prof. Dr. med. J. Sehouli**
- 2. Prof. Dr. med. W. Friedmann**
- 3. Prof. Dr. med. G. Schumacher**

Datum der Promotion: 25.10.2013

Abkürzungsverzeichnis	i
Abbildungs- und Tabellenübersicht	ii
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Klinik und Prognose.....	1
1.3 Zerebrale Metastasen.....	3
1.4 Inzidenz von zerebralen Metastasen beim metastasierten Ovarialkarzinom.....	3
1.5 Rolle der Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke.....	3
1.6 Zielsetzung dieser Arbeit.....	4
2. Methodik	4
2.1 Patientenkollektiv.....	4
2.2 Statistische Analyse.....	7
2.3 Literaturrecherchen.....	7
2.4. Definition verwendeter Begriffe.....	8
3. Ergebnisse	9
3.1 Statistik.....	9
3.2 Überlebenszeiten.....	13
3.3 Alter und Überleben.....	14
3.4 Histologie und Überleben.....	15
3.5. FIGO-Klassifikation und Überleben.....	17
3.6 Aszites und Überleben.....	19
3.7 Zahl der zerebralen Metastasen und Überleben.....	21
3.8 Tumorrest und Überleben.....	22
3.9 Platinsensitivität und Überleben.....	24
3.10 Neurologische Symptomen und Überleben.....	26
3.11 Überleben und Lebermetastasen.....	27
3.12 Lymphknotenmetastasen und Überleben.....	28
3.13 Extrazerebrale Metastasierung und Überleben.....	30
3.14 Therapiemodalität und Überleben.....	32
3.15 Karnofsky Index und Überleben.....	35
4. Cox-Regressionsanalyse	36
5. Diskussion	38
5.1 Häufigkeit.....	38
5.2 Epidemiologische Daten.....	41
5.3 Histologie und FIGO-Klassifikation.....	43
5.4 Aszites.....	44
5.5 Solitäre und multiple zerebrale Metastasen.....	45
5.6 Tumorrest bei der Erstdiagnose.....	46
5.7 Neurologische Symptomatik.....	47
5.8 Karnofsky-Index.....	48
5.9 Extrakranieller Befall.....	48
5.10 Multimodale vs. Monotherapie.....	49
5.11 Platinsensitives vs. platinresistentes Ovarialkarzinom.....	50
5.12 Cox-Regressionsanalyse.....	50
6. Zusammenfassung	53
8. Abstract	55
9. Literaturverzeichnis	56

10. Danksagung	61
11. Eidesstattliche Erklärung.....	62
12. Curriculum Vitae (CV)	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

GOG: Gynecologic oncology group

Da: Dalton

ZNS: Zentrales Nervensystem

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

OP: Operation

RT: Radiotherapie

Abbildungs- und Tabellenübersicht

Abbildung 1: Verteilung der zerebralen Metastasen der Patientinnen

Abbildung 2: Axiales MRT-Bild des Gehirns (T2-gewichtet) zeigt einen prominenten Tumor im Parietallappen mit niedriger Dichte. Signal um die Tumormasse entspricht einem Ödem bei einer 51-jährigen Patientin mit Ovarialkarzinom.

Abbildung 3: Axiales MRT-Bild des Gehirns (T1-gewichtet) zeigt unterschiedliche inhomogene Signaldichten passend zu mehreren metastatischen zerebellären Läsionen bei einer 65-jährigen Patientin mit einem Ovarialkarzinom.

Abbildung 4: Frontales MRT-Bild des Gehirns (T1-gewichtet) zeigt eine inhomogene zerebelläre Läsion rechts mit umgebenden fokalen Ödemen bei einer 69-jährigen Patientin mit einem Ovarialkarzinom.

Abbildung 5: Überleben in Bezug auf das Alter nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 6: Überleben in Bezug auf die Histologie während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Abbildung 7: Überleben in Bezug auf die Histologie nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 8: Überleben in Bezug auf die FIGO-Klassifikation während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Abbildung 9: Überleben in Bezug auf die FIGO-Klassifikation nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 10: Überleben in Bezug auf Aszites während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Abbildung 11: Überleben und Aszites nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 12: Überleben in Bezug auf die Zahl der zerebralen Metastasen

Abbildung 13: Überleben in Bezug auf den Tumorrest während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Abbildung 14: Überleben in Bezug auf den Tumorrest nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 15: Überleben in Bezug auf die Platinsensitivität während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Abbildung 16: Überleben in Bezug auf die Platinsensitivität nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 17: Überleben in Bezug auf Kopfschmerzen nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 18: Überleben in Bezug auf die Lebermetastasen nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 19: Überleben in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen während des zerebralen metastasenfremen Intervalls

Abbildung 20: Überleben in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen bei der Hirnmetastasierung

Abbildung 21: Überleben in Bezug auf extrazerebrale Metastasierung während des zerebralen metastasenfremen Intervalls

Abbildung 22: Überleben in Bezug auf extrazerebrale Metastasierung nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 23: Überleben in Bezug auf extrazerebrale Metastasierung während des zerebralen metastasenfremen Intervalls

Abbildung 24: Überleben in Bezug auf Therapiemodalitäten nach der Hirnmetastasierung

Abbildung 25: Überleben in Bezug auf Karnofsky Index nach der zerebralen Metastasendiagnose

Tabelle 1: FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms

Tabelle 2: Teilnehmende Zentren

Tabelle 3: Überleben und Nachbeobachtungsdaten bei den Patientinnen

Tabelle 4: Die Symptome von zerebralen Metastasen

Tabelle 5: Klinische Charakteristik

Tabelle 6: Lokalisation und Prozentualsatz der zerebralen Metastasen

Tabelle 7: Multimodale vs. Monotherapie

Tabelle 8: Multivariate Analyse nach Cox

Tabelle 9: Übersicht über die zeitliche Abfolge der Diagnose der zerebralen Metastasen bei Ovarialkarzinom

Tabelle 10: Übersicht über die weltweiten Literaturdatenvergleiche mit deren Inzidenzen

Tabelle 11: Epidemiologische Literaturdatenvergleiche

Tabelle 12: Literaturdatenvergleich in Bezug auf Histologie (serös)

Tabelle 13: Literaturdatenvergleich in Bezug auf die Zahl der zerebralen Metastasen und das Überle

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Bösartige Neubildungen stellen nach Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems die zweithäufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar.

Dies gilt auch für das Ovarialkarzinom, welches mit jährlich etwa 9.700 Neuerkrankungen in Deutschland als die fünfthäufigste maligne Erkrankung der Frau anzusehen ist (Robert-Koch-Institut 2006).

Es gibt jedoch regionale Unterschiede innerhalb Europas, wonach vor allem West- und Nordeuropa betroffen sind. Die Inzidenz in Ost- und Südeuropa bewegt sich dagegen deutlich unter dem gesamteuropäischen Durchschnitt. Im globalen Vergleich ist die Erkrankungshäufigkeit in den USA ähnlich zu der in Deutschland.

In Entwicklungsländern und ländlichen Regionen Japans hat das Ovarialkarzinom eine geringe Inzidenz mit 2 bis 4 auf 100.000 Frauen (Parkin et al. (1)).

1.2 Klinik und Prognose

Aufgrund fehlender klinischer Frühsymptome und Präventionsmöglichkeiten wird das Ovarialkarzinom meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium (FIGO III oder IV) diagnostiziert (Grospietsch et al. (2), Rath et al. (3)). Kommt es jedoch zu einer frühzeitigen Diagnosestellung (FIGO I oder II), dann haben die Patientinnen eine hohe Chance auf Kurabilität (90 % im Stadium I und 80 % im Stadium II). Die Aussicht auf Kurabilität in den FIGO-Stadien III und IV sind dagegen äußerst eingeschränkt, die 5-Jahresüberlebensrate beträgt dann nur 35 % (MacDonald (4), Bomalaski et al. (5), Percorelli et al. (6)).

Zu den wichtigsten Prognosefaktoren zählen: der postoperative Tumorrest, FIGO-Stadium, Alter, Lymphknotenstatus und Aszites (Chen et al. (7), Mc Guire et al. (8), Eisenkop et al. (9), Bristow et al. (10), Sehouli et al. (11)).

Tabelle 1: FIGO-Klassifikation des Ovarialkarzinoms

FIGO	Kriterien
I	Tumor begrenzt auf Ovarien
IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt Kapsel intakt Kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt Kapsel intakt Kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
IC	Tumor begrenzt auf ein Ovar oder beide Ovarien Kapseldurchbruch Tumor auf der Oberfläche oder Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealspülflüssigkeit
II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Gebärmutter und/oder Eileiter
IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealspülflüssigkeit
III	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien histologisch nachgewiesene Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
IIIA	Mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens größte Ausdehnung ≤ 2 cm
IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens größte Ausdehnung > 2 cm und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
IV	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet (ausgenommen Peritonealmetastasen)

1.3 Zerebrale Metastasen

Nach der neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft in der deutschen Krebsgesellschaft zählen zerebrale Metastasen zu den häufigsten Tumormanifestationen im Schädel. Die Deutsche Hirntumorhilfe schätzt, dass bei etwa 30.000 Menschen pro Jahr Tumore im Gehirn diagnostiziert werden, die ursprünglich nicht vom Gewebe des Zentralen Nervensystem ausgehen, sondern metastatischen Ursprungs sind und von Krebserkrankungen anderer Organe sind (Deutsches Krebsforschungszentrum Krebsinformationsdienst 2009).

1.4 Inzidenz von zerebralen Metastasen beim metastasierten Ovarialkarzinom

Diese Metastasen betrachtet man heutzutage als selten, vor allem aufgrund von Studien in den siebziger Jahren, die überwiegend auf Autopsie Studien basiert waren (Mayer et al. (12)). Hierbei wurde eine Inzidenz von 0,9 % festgestellt. Danach haben sich nur wenige Studien mit der Frage Ovarialkarzinom und Hirnmetastasierung befasst. Es wurden höhere Inzidenzen beschrieben als die von Mayer et al. (12) mit ca. 1-2,5 %.

1.5 Rolle der Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke

Unter der Blut-Hirn-Schranke versteht man eine selektive durchlässige Schranke zwischen Blut und Hirnsubstanz mit der Aufgabe, den Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn zu kontrollieren. Zusätzlich dient sie als Schutzbarriere des ZNS, die Noxen von den Nervenzellen abhält. Die in den Plexus choroidei und den zerebralen Blutgefäßen lokalisierte Blut-Liquor-Schranke dient als funktionelle Barriere zwischen Blut und Liquor. Diese ist jedoch für Moleküle mit einem Molekulargewicht von größer 200 Da nicht durchlässig. Durch entzündliche Erkrankungen, Fieber, Hirninfarkte, Bestrahlung und nicht zuletzt durch Tumore kann sich aber die Durchlässigkeit dieser

Barriere erhöhen, wodurch es zu höheren Konzentrationen von Zellen und Eiweiß und auch zu höheren Medikamentenspiegeln im Liquor kommt.

1.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht das Muster der ZNS-Beteiligung und das Outcome der Patientinnen mit zerebralen Metastasen, die durch Ovarialkarzinome verursacht wurden.

Als wichtigste Untersuchungsaspekte dieser Arbeit sind zu nennen:

- Häufigkeit der zerebralen Metastasierung beim Ovarialkarzinom in Abhängigkeit von Histologie und Alter.
- Krankheitsverläufe der Patientinnen und Beschreibung des Einflusses mehrerer prognostischer Faktoren auf das Überleben.

2. Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive Studie. Eine solche Studienart ist wichtig, um klinische Daten zu erfassen und Aussagen über Verlauf und Therapieerfolge einer Tumorerkrankung sowie prognostische Faktoren erheben zu können.

2.1 Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von 1983 bis 2006 konnten insgesamt 74 Patientinnen aus 6 Kliniken (Tabelle 2) identifiziert werden und in die Analyse eingeschlossen werden.

Hierbei wurden im Allgemeinen die Datenbanken der pathologischen Institute und die Ovarialkarzinomsdatenbanken der gynäkologischen Kliniken ausgewertet werden.

Die Daten wurden von den teilnehmenden deutschen Zentren in eine eigens konzipierte Datenbank (Excell) eingegeben und zusammengeführt.

Aufgrund des langen Erhebungszeitraumes und der Tatsache, dass nicht alle Therapien in den einzelnen Kliniken durchgeführt wurden und Patientinnen häufig die

Institutionen und Orte gewechselt hatten, war eine lückenhafte Dokumentation nicht möglich. Daher konzentrierten wir uns in dieser bisher größten Studie auf die wesentlichen Variablen.

Detailinformationen, wie Dosis und akute Nebenwirkungen konnten daher nicht erhoben werden. Prospektive Studien sollten aber unbedingt diese Aspekte untersuchen um eine patientenzentrierte Bewertung einzelner Therapiemaßnahmen zu erlauben.

Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab sich aus der Differenz zwischen Geburtsdatum und der Diagnose der zerebralen Metastasen.

Da wir keine detaillierten Informationen zum Menopausenstatus erheben konnten, wurde für diese Studie die Unterscheidungsgrenze 55 Jahren verwendet. Weitere Stratifikationen anderer Altersgruppen lässt die kleine Fallzahl nicht zu. Ein besonderes Augenmerk wurde auf detaillierte Angaben zur Erstsymptomatik gelegt sowie auf das Zeitintervall in Monaten und Wochen zwischen der ersten Diagnose des Ovarialkarzinoms und dem Auftreten der zerebralen Metastasen.

Weitere Faktoren wie extrazerebrale Metastasierung, Behandlungsmaßnahmen der zerebralen Metastasen, die erste Diagnose des Ovarialkarzinoms, Operation, Chemotherapie und Radiotherapie wurden auch ausgewertet. Es wurde die Stadieneinteilung nach FIGO verwendet, welche sich in drei Subkategorien unterteilen lässt: FIGO I, II, III (A, B, C) und IV (FIGO-Cancer Committee 1988). (Tabelle 1)

Zur Vereinfachung der retrospektiven Analyse wurde die Anzahl der zerebralen Metastasen auf (multiple und solitäre) beschränkt

Es wurde eine Einteilung von drei prognoserelevanten Gruppen vorgenommen:

1. makroskopische Tumorfreiheit
2. Resttumor \leq 1cm
3. Resttumor \geq 1cm

Aufgrund der Tatsache, dass der postoperative Tumorrest grundsätzlich beim Ovariakarzinom der entscheidende Prognosefaktor darstellt und die entscheidenden prognostischen Relevanzen zwischen Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest und Patientinnen mit ohne Tumorresiduen zu beobachten sind, wurden auch für die folgenden Analysen ausschließlich zwischen Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit und Patientinnen mit Tumorresiduen unterschieden.

Zur Vereinfachung der retrospektiven Analyse wurde die Anzahl der zerebralen Metastasen auf (multiple und solitäre) fokussiert.

Zur Vereinfachung der statistischen Auswertung haben wir uns nur für makroskopische Freiheit gegen Resttumor, sei es ≤ 1 cm oder ≥ 1 cm für den Vergleich, entschieden.

Aus dem gleichen Grund und zur Vereinfachung der Datenerhebung wurden die folgenden Daten:

- Histologie: serös vs. nicht serös sowie
- Staging: FIGO I und II vs. FIGO III und IV

zusammengeführt.

Zur Vereinfachung der statistischen Analyse wurde das häufigste Symptom (Kopfschmerzen) weiter analysiert.

Alle Diagnosen wurden mittels CT und MRT-Untersuchung festgestellt.

Tabelle 2: Teilnehmende Zentren

Ort der Datenerhebung	Patientenzahl	Prozent
Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum	39	52,7
HSK Klinik Wiesbaden	10	13,5
Universitätsklinikum Giessen	10	13,5
Universitätsklinikum Hamburg	7	9,5

Universitätsklinikum Essen	4	5,4
Universitätsklinikum Freiburg	4	5,4

2.2 Statistische Analyse

Alle Ergebnisse wie Häufigkeit, Median oder Range wurden als kontinuierliche Variablen vorgestellt. Die Analysen der Ereignisdaten im Falle eines erneuten Auftretens und das Gesamtüberleben wurden nach der Kaplan-Meier Methode berechnet. Für die Berechnung wurde das Intervall zwischen der ersten Diagnose des Ovarialkarzinoms und dem Datum der Tumorprogression, Tod oder der letzte Kontakt mit den Patientinnen analysiert. Der Log-Rank-Test wurde für die univariaten statistischen Vergleiche verwendet. Die univariate Analyse erfolgte mittels des Verfahrens der linearen Regression für dichotom-abhängige Variablen.

Die Hazard Ratios (HR) und das 95 %-Konfidenzintervall (95 % CI) für prognostische Faktoren wurden durch das „multivariate Cox-Proportional-Hazards-Modell“ geschätzt. Alle Daten wurden mit der SPSS Version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, 2010 IL) analysiert. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

2.3 Literaturrecherchen

Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken Medline, Cochrane und Embase (1960 bis 2012) und relevante Publikation zum Thema „ovarian cancer and brain metastasis“ entnommen. Wichtige weitere Literaturstellen aus früherer Zeit wurden Literaturverzeichnissen anderer Publikationen und Monographien entnommen. Vergleichsdaten anderer retrospektiver Studien wurden tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 10).

2.4. Definition verwendeter Begriffe

Platinsensitivität: Unter diesem Begriff versteht man ein progressionsfreies Intervall von ≥ 6 Monate nach Abschluss des letzten platinhaltigen Zyklus.

Platinresistenz: Darunter versteht man ein progressionsfreies Intervall ≤ 6 Monate nach Abschluss des letzten platinhaltigen Zyklus.

Als Grundlage der Einstufung orientierten wir uns an den Kriterien der amerikanischen Studiengruppe (GOG), die auf der Grundlage der Bildmorphologie oder der klinischen Kriterien basieren.

Solitäre zerebrale Metastase: liegt vor, wenn neben dem Ausgangstumor (Primärtumor) eine einzelne zerebrale Metastase besteht.

Multiple zerebrale Metastasen: liegen allerdings dann vor, wenn mehrfach zerebrale Metastasen bereits vorhanden sind.

Multimodale Therapie: wird definiert als der Einsatz von mehr als eine Therapie nach der Diagnose von zerebralen Metastasen. Wobei es sich hier um eine sequentielle Therapie handelt, da die meisten Patientinnen auch extrazerebrale Metastasen aufwiesen.

Monotherapie: ist definiert als der Einsatz von einer einzelnen Therapie nach der Diagnose von zerebralen Metastasen (Tabelle 7).

3. Ergebnisse

3.1 Statistik

Von 4.277 Patientinnen mit einem histologisch bestätigten epithelialen Ovarialkarzinom konnten 74 Frauen mit zerebralen Metastasen identifiziert werden. Hierbei wurde eine Häufigkeit von 1,73 % errechnet.

Das mediane Alter bei der Diagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms lag bei 53,9 Jahren (Range: 29-80 Jahre), das mediane Alter bei Auftreten von Hirnläsionen bei 56,8 Jahren (Range: 33-83 Jahre). Das mediane Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Auftreten von zerebralen Metastasen lag bei 28,8 Monaten (Range: 2,6-133,1 Monate); (Tabelle 3).

Tabelle 3: Überleben und Nachbeobachtungsdaten bei den Patientinnen

	N	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum
Nachbeobachtung nach Erstdiagnose in Monaten	74	43,8	35,8	25,89	4,0	141,2
Nachbeobachtung nach Diagnose zerebrale Metastasen in Monaten	74	9,1	6,1	8,56	0,2	41,5
zerebrale Metastasenfreie Zeit seit Erstdiagnose in Monaten	74	34,6	28,8	24,33	3,6	133,1
Alter bei Erstdiagnose in Jahren	74	53,9	54,5	10,86	29,0	80,0
Alter bei Diagnose zerebrale Metastasen in Jahren	74	56,8	58,0	10,79	33,0	83,0

Die häufigste Histologie bei der ersten Diagnose des Ovarialkarzinoms war der seröse Typ mit 53 Patientinnen (71,6 %); (Tabelle 5). Die Mehrheit der identifizierten Patientinnen, nämlich 62 von 74 (86,8 %), hatten FIGO III oder IV bei Erstdiagnose und Grad III (58,1 %). Aszites bei Erstdiagnose hatten 50 Patientinnen (67,6 %) entwickelt. Die Mehrheit der 50 Patientinnen (78,4 %) präsentierte sich mit multiplen Hirnfiliae bei ZNS-Rezidiv. Bei 43 Patientinnen (58,1 %) wurde ein Resttumor bei der primären Operation des Ovarialkarzinoms dokumentiert.

48 Patientinnen (64,9%) wurden als platinsensitiv gegenüber platin-basierten Chemotherapien bei dem ZNS-Rezidiv klassifiziert. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Hirnläsionen litten 27 Patientinnen (36,7%) unter Kopfschmerzen. Erbrechen und Übelkeit traten bei 21,6 % der Patientinnen auf. Diese waren die häufigsten klinischen Symptome gefolgt von Schwindel, Krampfanfällen, Sehstörungen und Lähmungen (Tabelle 4).

Eine Prozentualsumme von über 100% ist erreicht worden, da mehrfache Beschwerden gleichzeitig eingetreten waren.

Tabelle 4: Die Symptome von zerebralen Metastasen

Symptome	N	Prozent
Kopfschmerzen	27	36,7
Übelkeit	16	21,6
Schwindel	13	17,5
Krampfanfälle	12	16,2
Sehstörung	11	14,8
Parese	9	12,1

<i>Total</i>	88	118,9
--------------	----	-------

51,4 % der Patientinnen hatten einen Karnofsky-Index von 60-80 %. 14,9 % der Patientinnen hatten einen Karnofsky-Index von 50 %. 12,2 % Patientinnen zeigten einen Karnofsky-Index von < 50 % und 11,6 % wurden bei den einen Karnofsky-Index von 90-100 % erhoben.

Bei der Diagnose der zerebralen Metastasen hatten 52,7 % der Patientinnen keine extrakraniellen Metastasen entwickelt. 47,3 % zeigten zum Zeitpunkt der zerebralen Metastasendiagnose eine extrakranielle Manifestation. Der häufigste Manifestationsort bei diesen Patientinnen waren die intraperitoneale Ausbreitung und die Lebermetastasen.

Tabelle 5: Klinische Charakteristik

Charakteristik	N	Prozent
Verstorben	68	91,9
Alter > 55 Jahre	36	48,6
Histologie serös	53	71,6
FIGO III/IV	62	83,8
Grading III	43	58,1
Aszites	50	67,6
multiple zerebrale Metastasen	58	78,4
Tumorrest bei der ersten Debulking OP	43	58,1
Platinsensitiv	48	64,9
Lymphknotenbefall N1	44	59,5
Lebermetastasen	21	28,4

Kopfschmerzen	27	36,5
Karnofsky Index		
< 50 %	9	12,2
50 %	11	14,9
60-80 %	38	51,4
90-100 %	16	21,6

Nach Erhebung und Analyse der radiologischen Bilder wurde versucht, die Lokalisation und die Häufigkeit dieser Metastasen im Gehirn festzustellen, um eine Metastasenkarte für unsere Patientinnen zu rekonstruieren. Dabei wurden sowohl die solitären als auch die multiplen zerebralen Metastasen mit eingeschlossen. Tabelle 5 und Abbildung 1 fassen diese Ergebnisse zusammen. Da mehrere Lokalisationen bei einigen Patientinnen betroffen waren, lag die Summe über 100 Prozent.

Tabelle 6: Lokalisation und Prozentualsatz der zerebralen Metastasen

Lokalisation	Fronto-temporal	Temporal	Parietal	Parietookzipital	Okzipital	Zerrellär	Andere
Anzahl der Patientinnen	11	11	9	4	13	26	7
Prozent	16,40%	16,40%	13,40%	5,90%	19,40%	38,80%	10,40%

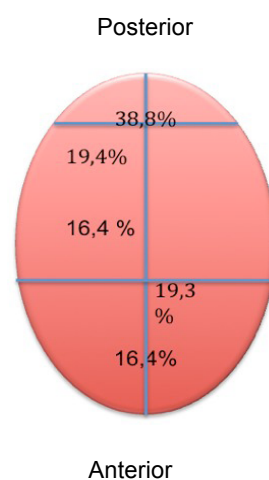


Abbildung 1: Verteilung der zerebralen Metastasen der Patientinnen

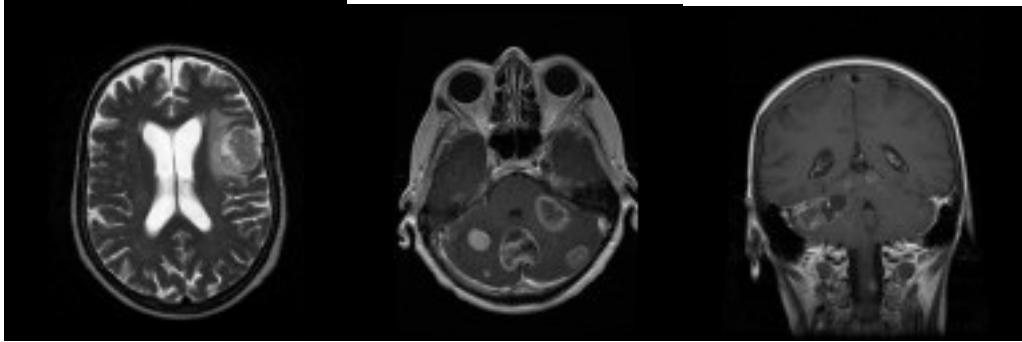


Abbildung 2: Axiales MRT-Bild des Gehirns (T2-gewichtet) zeigt einen prominenten Tumor im Parietallappen mit niedriger Dichte. Signal um die Tumormasse entspricht einem Ödem bei einer 51-jährigen Patientin mit Ovarialkarzinom.

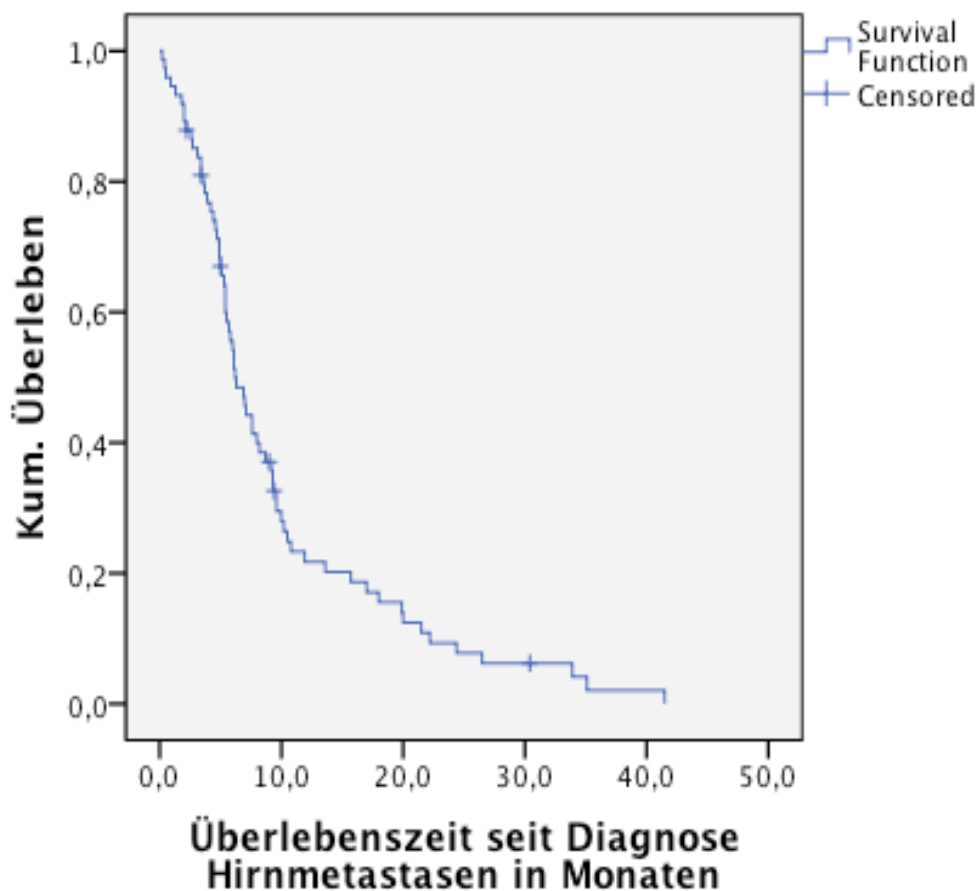
Abbildung 3: Axiales MRT-Bild des Gehirns (T1-gewichtet) zeigt unterschiedliche inhomogene Signaldichten passend zu mehreren metastatischen zerebellären Läsionen bei einer 65-jährigen Patientin mit einem Ovarialkarzinom.

Abbildung 4: Frontales MRT-Bild des Gehirns (T1-gewichtet) zeigt eine inhomogene zerebelläre Läsion rechts mit umgebenden fokalen Ödemen bei einer 69-jährigen Patientin mit einem Ovarialkarzinom.

3.2 Überlebenszeiten

Die folgenden Daten zu den Überlebenszeiten stützen sich auf ein Patientenkollektiv von 74 Patientinnen, die von 1983 bis 2006 in 6 unterschiedlichen Zentren in der Bundesrepublik Deutschland behandelt wurden.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 4.277 Patientinnen mit Ovarialkarzinom in diesen 6 Zentren behandelt (1,7 %).



Die mediane Nachbeobachtungszeit vom Datum der ersten Diagnose war 35,8 Monate (Range: 4-141 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit ab der Diagnose der zerebralen Metastasen betrug 6,1 Monaten (Range: 0,2 -41, 5 Monate). 68 von 74 Patientinnen (91,9%) starben innerhalb der Beobachtungszeit. Das Mediane Gesamtüberleben nach der Diagnose von den zerebralen Metastasen war 6,2 Monate (95% CI: 4,9-7,5 Monate).

3.3 Alter und Überleben

Nach der zerebralen Metastasendiagnose

Die Überprüfung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen im Alter < 55 Jahren hat einen Median-Wert von 7,1 Monaten (95% CI: 5,08-9,11) ergeben. Patientinnen im Alter von > 55 Jahren hatten einen Median von 5,7 Monaten (95 % CI: 5,06-6,33).

Der Log-Rank-Test zeigte hier keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,140$) für Patientinnen unter 55 Jahren in Hinsicht auf das Überleben.

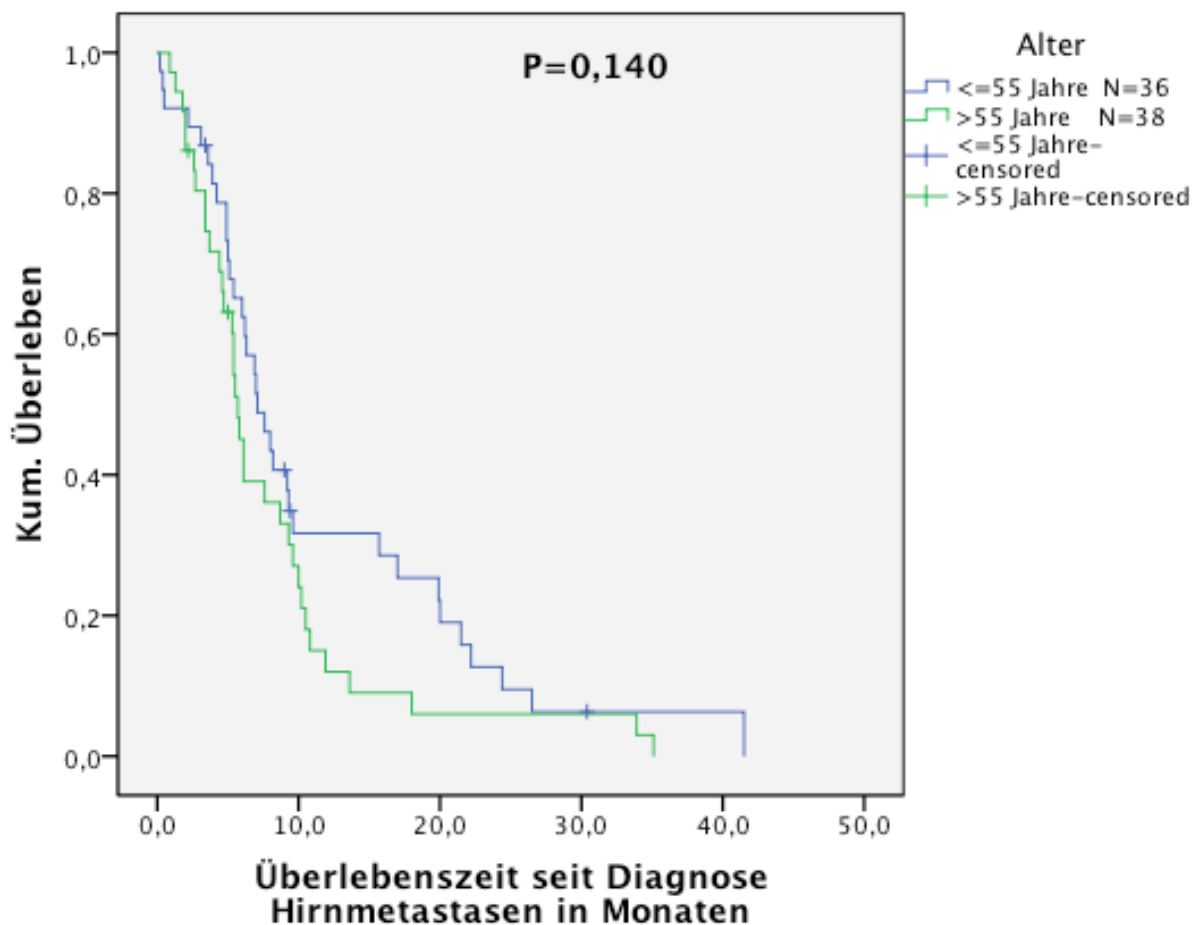


Abbildung 5: Überleben in Bezug auf das Alter nach der Hirnmetastasierung

3.4 Histologie und Überleben

Zerebrales metastasierungsfreies Intervall

Das mediane Überleben von Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom seit der ersten Diagnose des Ovarialkarzinoms bis zur Diagnose der zerebralen Metastasen (Zerebrales metastasenfreies Intervall) war 30,5 Monate (95 % CI: 27,78-33,22). Bei Patientinnen mit anders klassifizierten Ovarialtumoren, darunter muzinöse, endometroide, klarzellige, undifferenzierte und Brenner-Tumoren, lag der Median bei

21,7 Monaten (95 % CI: 9,14-34,26). Somit bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen beiden Gruppen von Patientinnen (P= 0,07).

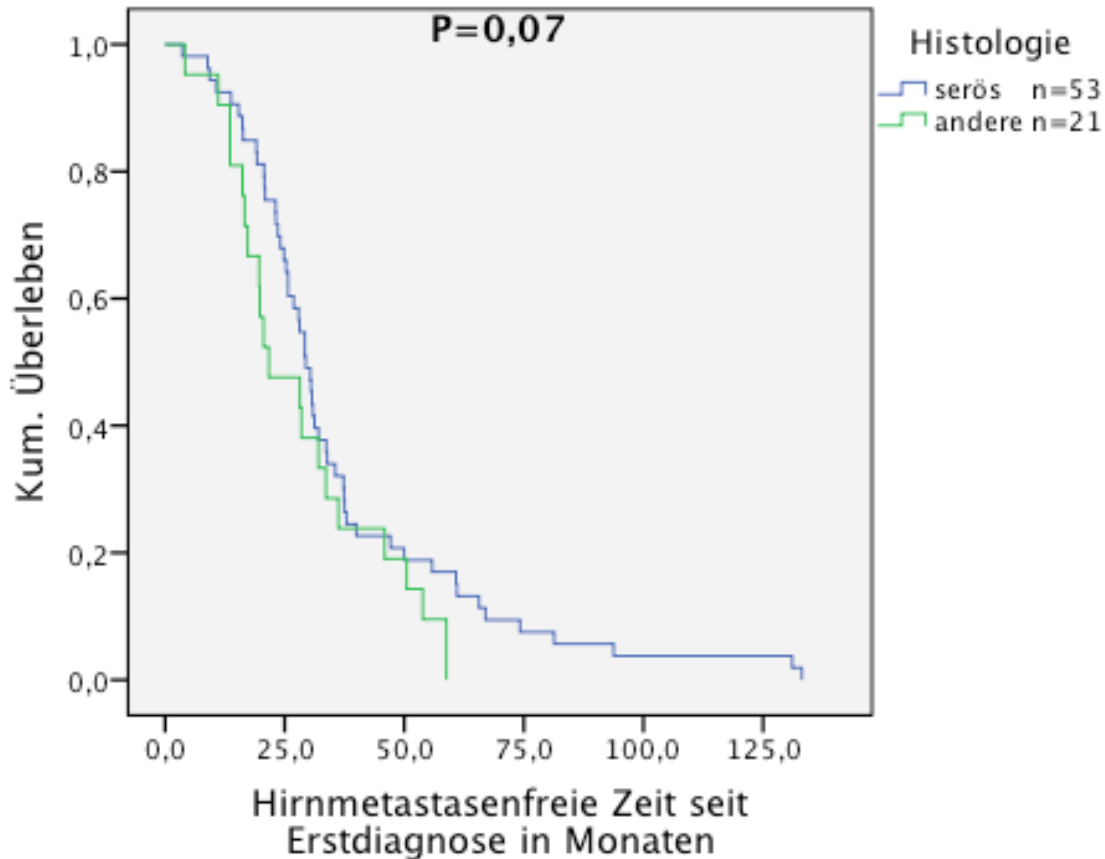


Abbildung 6: Überleben in Bezug auf die Histologie während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Nach der Diagnose von zerebralen Metastasen

Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom, die später eine Hirnmetastasierung entwickelten, überlebten mit einem Median von 6,2 Monaten (95 % CI: 2,68-9,72). Bei Patientinnen mit anders klassifizierten Ovarialtumoren, darunter muzinöse, endometroide, klarzellige, undifferenzierte und Brenner-Tumoren, lag das mediane Überleben bei 6,3 Monaten (95 % CI: 4,51-8,09).

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenszeiten nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test ($p=0,58$).

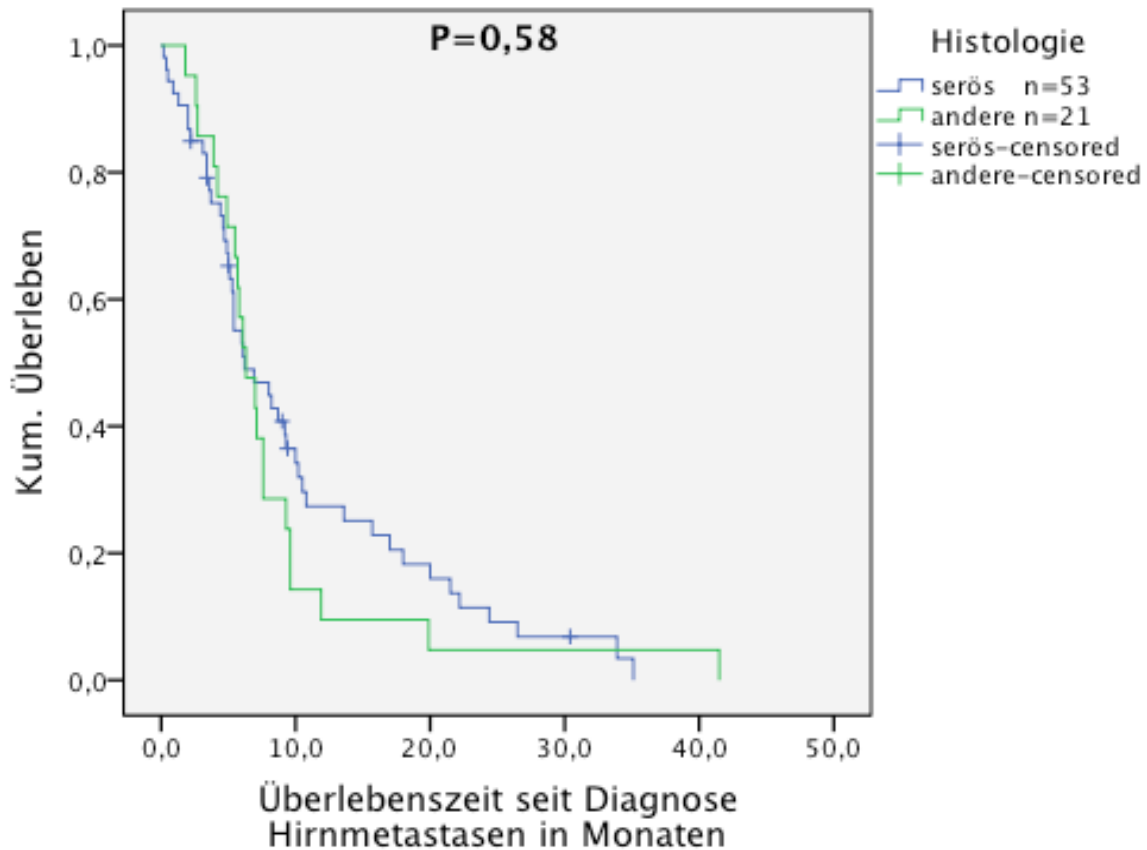


Abbildung 7: Überleben in Bezug auf die Histologie nach der Hirnmetastasierung

3.5. FIGO-Klassifikation und Überleben

Zerebrales metastasierungsfreies Intervall

Das mediane Überleben von FIGO I und II Patientinnen seit der ersten Diagnose bis zur Diagnose von zerebralen Metastasen war 31,2 Monate (95 % CI: 22,37-40,03). Gleichzeitig lag das mediane Überleben von Patientinnen mit FIGO III und IV bei 29,2 Monaten (95 % CI: 26,38-32,02).

In der univariaten Analyse mit dem Log-Rank-Test war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,20$).

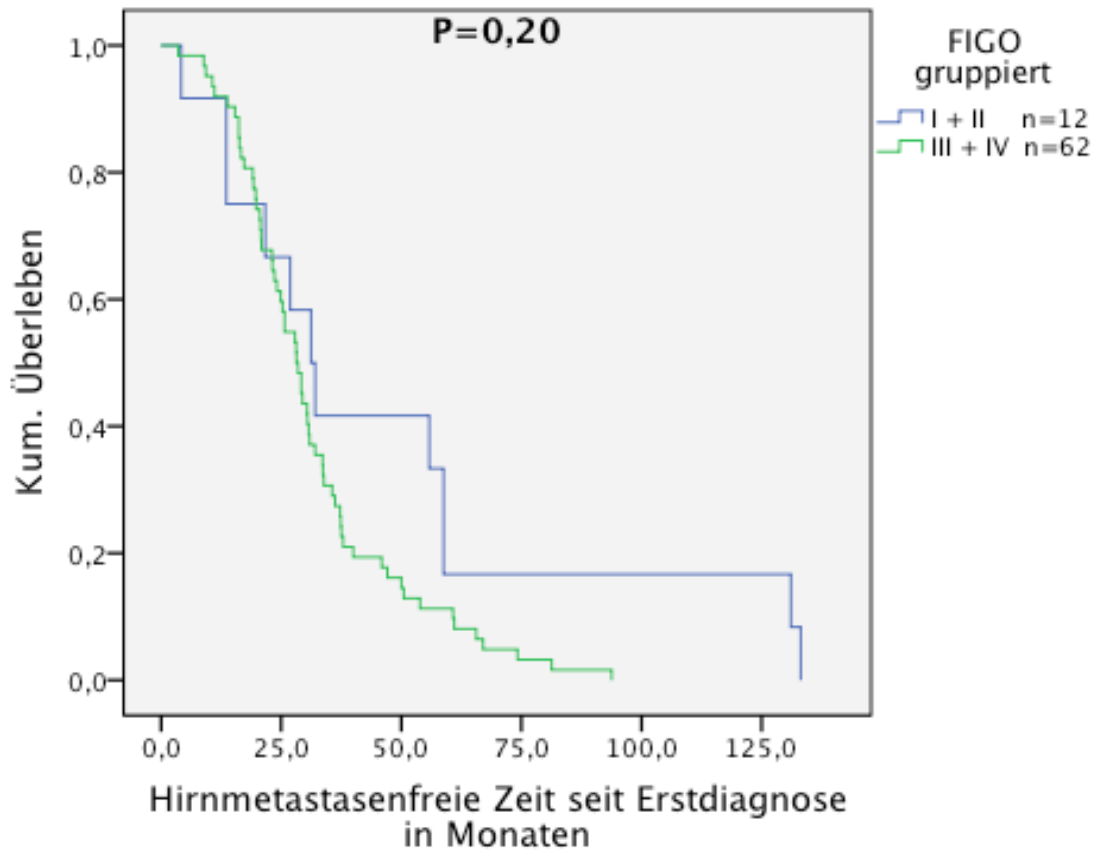


Abbildung 8: Überleben in Bezug auf die FIGO-Klassifikation während des zerebralen metastasenfrien Intervalls

Nach der Diagnose der zerebralen Metastasen

Patientinnen mit FIGO I oder II bei Ovarialkarzinom überlebten nach der Diagnose der Hirnmetastasen mit einem medianen Überleben von 5,1 Monaten (95 % CI: 0,18 10,02). Bei Patientinnen mit FIGO III oder IV lag das mediane Überleben bei 6,2 Monaten (95 % CI: 4,93-7,47).

Dieser Vergleich erwies sich nach Überprüfung in der univariaten Analyse mit dem Log-Rank-Test als nicht signifikant ($p=0,30$).

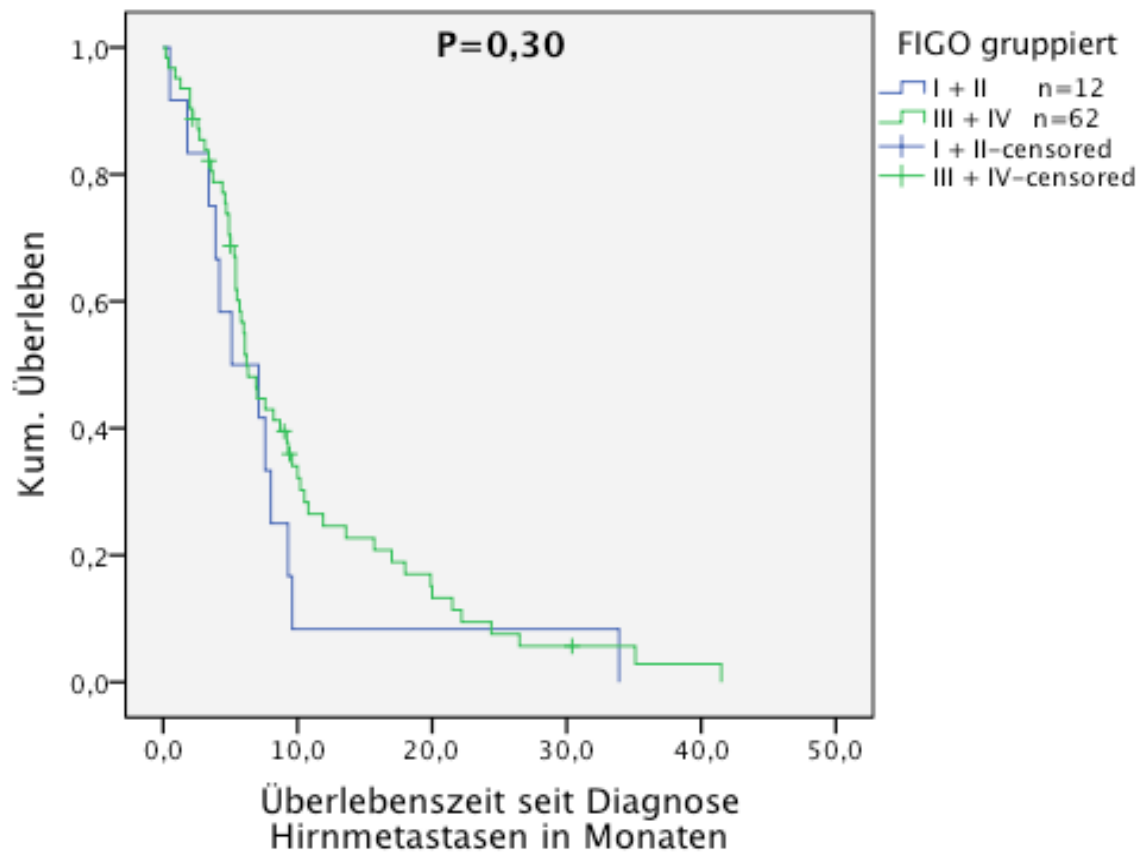


Abbildung 9: Überleben in Bezug auf die FIGO-Klassifikation nach der Hirnmetastasierung

3.6 Aszites und Überleben

Zerebrales metastasenfrees Intervall

Das mediane Überleben bei Patientinnen mit Aszites im zerebralen metastasenfrees Intervall war 27,9 Monate (95 % CI: 24,09-31,71). Im Vergleich lag das mediane Überleben von Patientinnen ohne Aszites im zerebralen metastasenfrees Intervall bei 45,9 Monaten (95 % CI: 24,68-67,12).

Dieser Vergleich erwies sich nach Überprüfung in der univariaten Analyse mit dem Log-Rank-Test als signifikant ($p=0,001$).

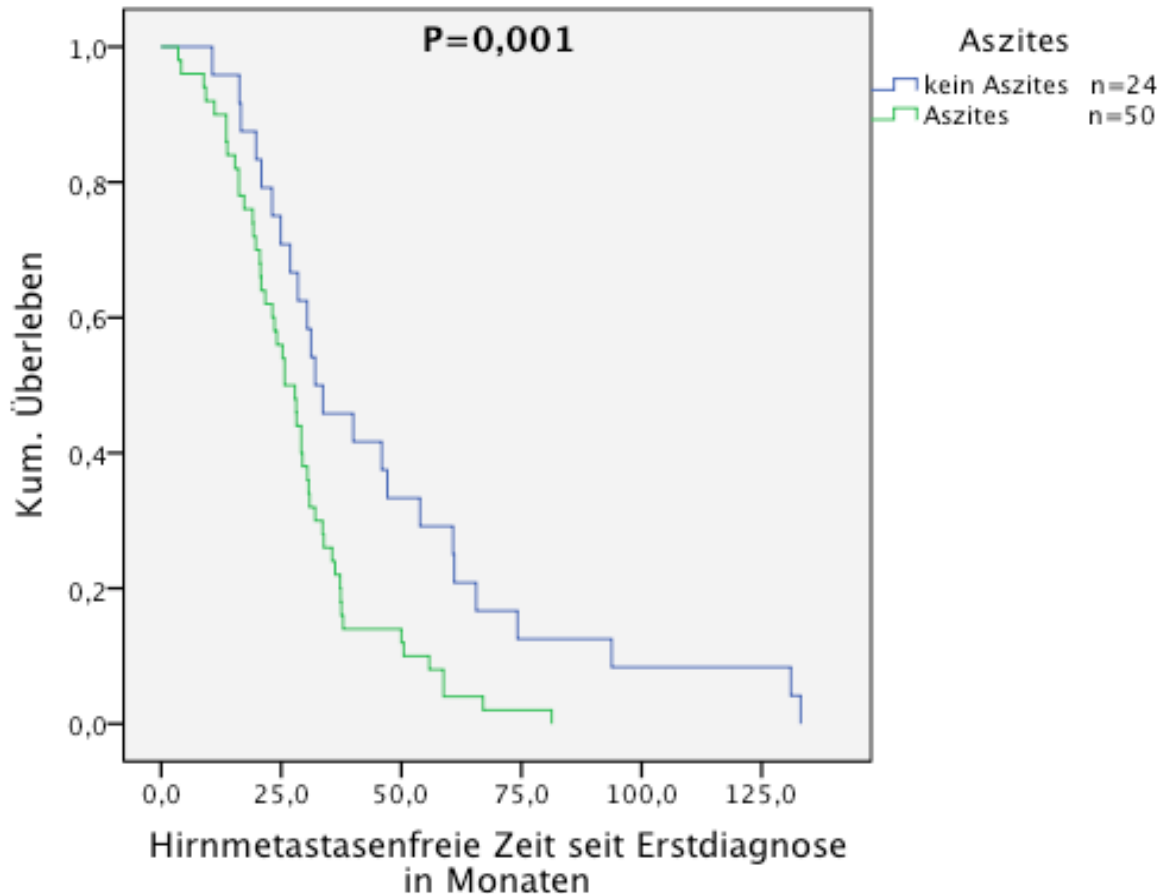


Abbildung 10: Überleben in Bezug auf Aszites während des zerebralen metastasenfrenen Intervalls

Überlebensanalyse nach der Diagnose von zerebralen Metastasen

Patientinnen mit Aszites bei einem primären Ovarialkarzinom und späteren zerebralen Metastasen überlebten mit einem Median von 6 Monaten (95 % CI: 4,19-7,81). Die Patientinnen, die kein Aszites im Verlauf der Erkrankung entwickelten und zerebrale Metastasen hatten, überlebten mit einem Median von 7 Monaten (95 % CI: 4,29-9,71).

Die Signifikanzuntersuchung nach dem Log-Rank-Test zeigte keine Signifikanz zwischen den beiden Faktoren „Aszites“ und „kein Aszites“ ($p=0,32$).

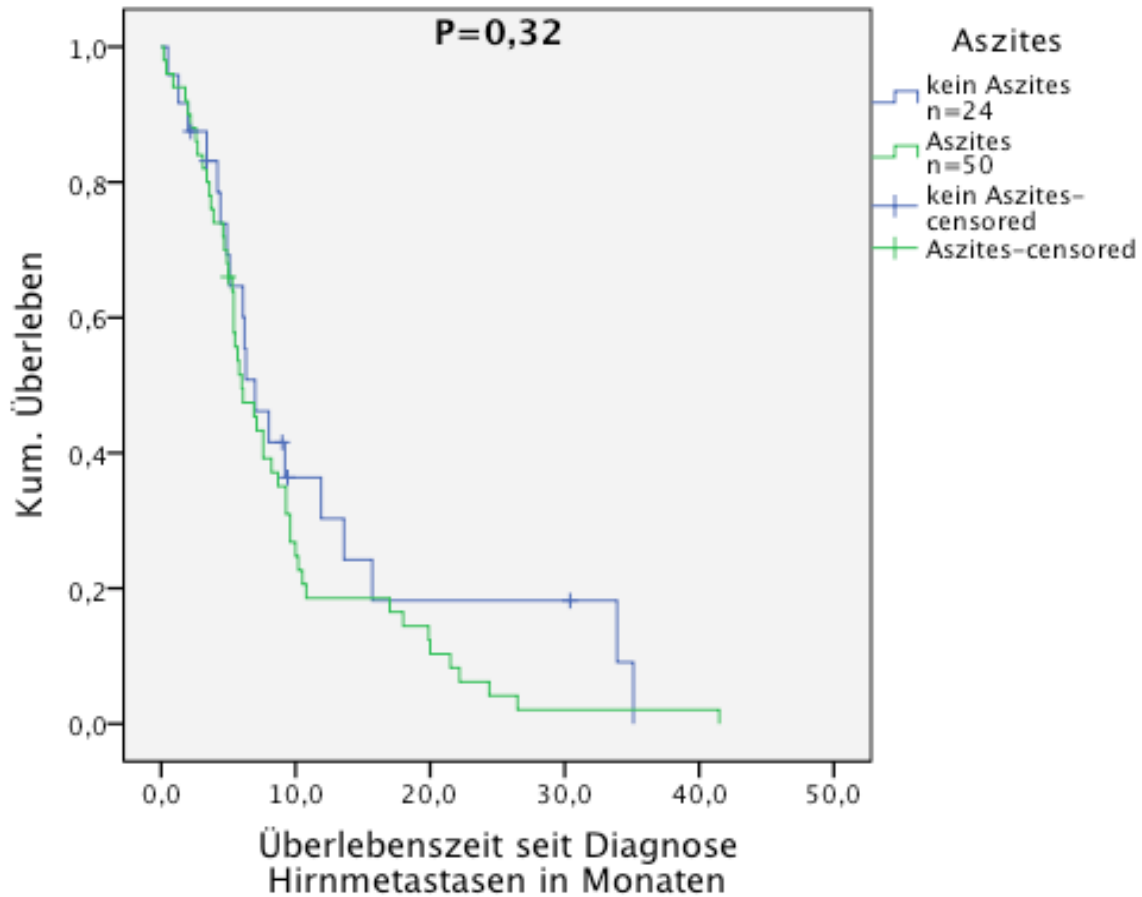


Abbildung 11: Überleben und Aszites nach der Hirnmetastasierung

3.7 Zahl der zerebralen Metastasen und Überleben

Patientinnen mit multiplen zerebralen Metastasen überlebten mit einem Median von 5,8 Monaten (95 % CI: 5-6,60). Bei Patientinnen mit solitären zerebralen Metastasen lag das mediane Überleben bei 19,9 Monaten (95 % CI: 14,76-25,04). Damit zeigt sich bei der Untersuchung der Signifikanz nach dem Log-Rank-Test, dass das Überleben bei multiplen Metastasen und solitären Metastasen ($p < 0,001$) signifikant ist.

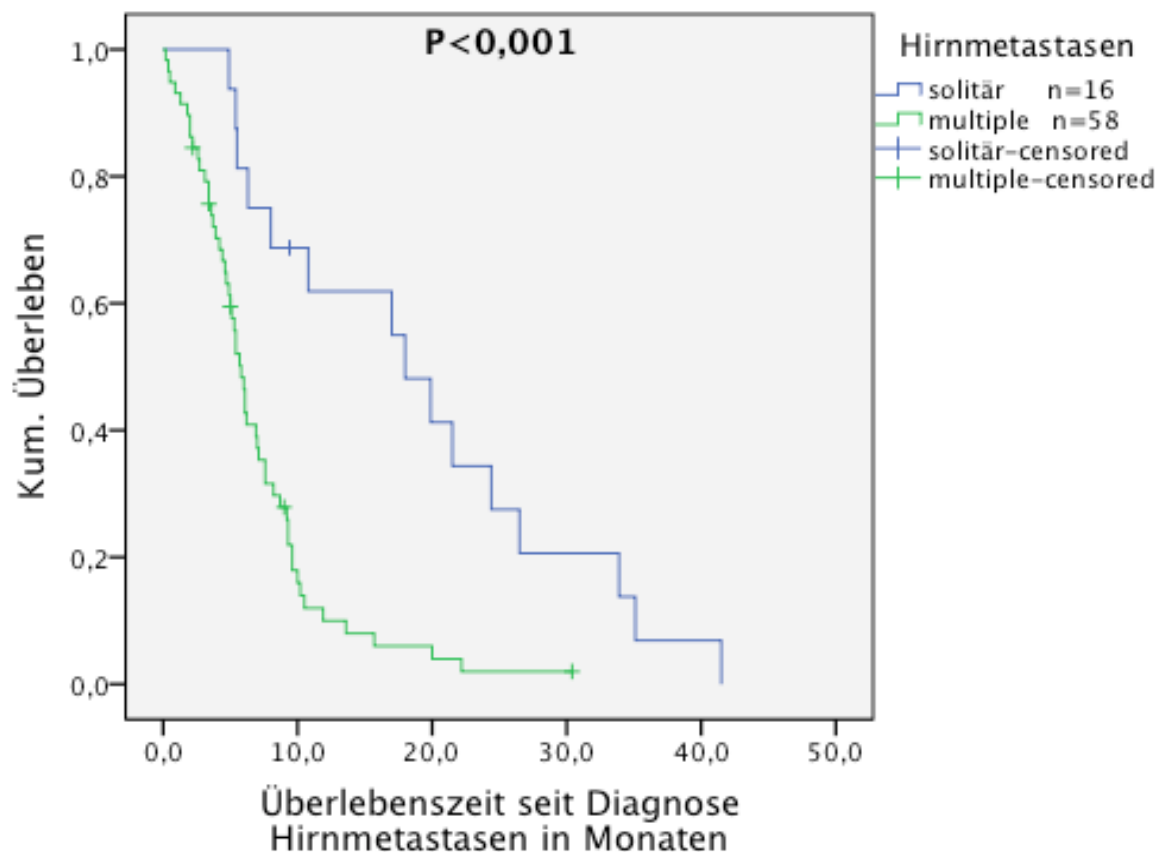


Abbildung 12: Überleben in Bezug auf die Zahl der zerebralen Metastasen

3.8 Tumorrest und Überleben

Hierbei konnten bei 31 Patientinnen (41,9 %) eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden, 43 Patientinnen (58,1 %) wiesen einen postoperativen Tumorrest auf.

Zerebrales metastasenfrees Intervall

Die mediane Überlebensdauer für Patientinnen, die tumorfrei operiert wurden, lag bei 37,9 Monaten (95 % CI: 21,42-54,38). Patientinnen mit Tumorrest hatten ein medianes Überleben von 23,6 Monaten (95 % CI: 18,55-28,65).

Die Signifikanzuntersuchung nach dem Log-Rank-Test zeigte eine Signifikanz auf das Überleben bei Tumorrest ($p < 0,001$).

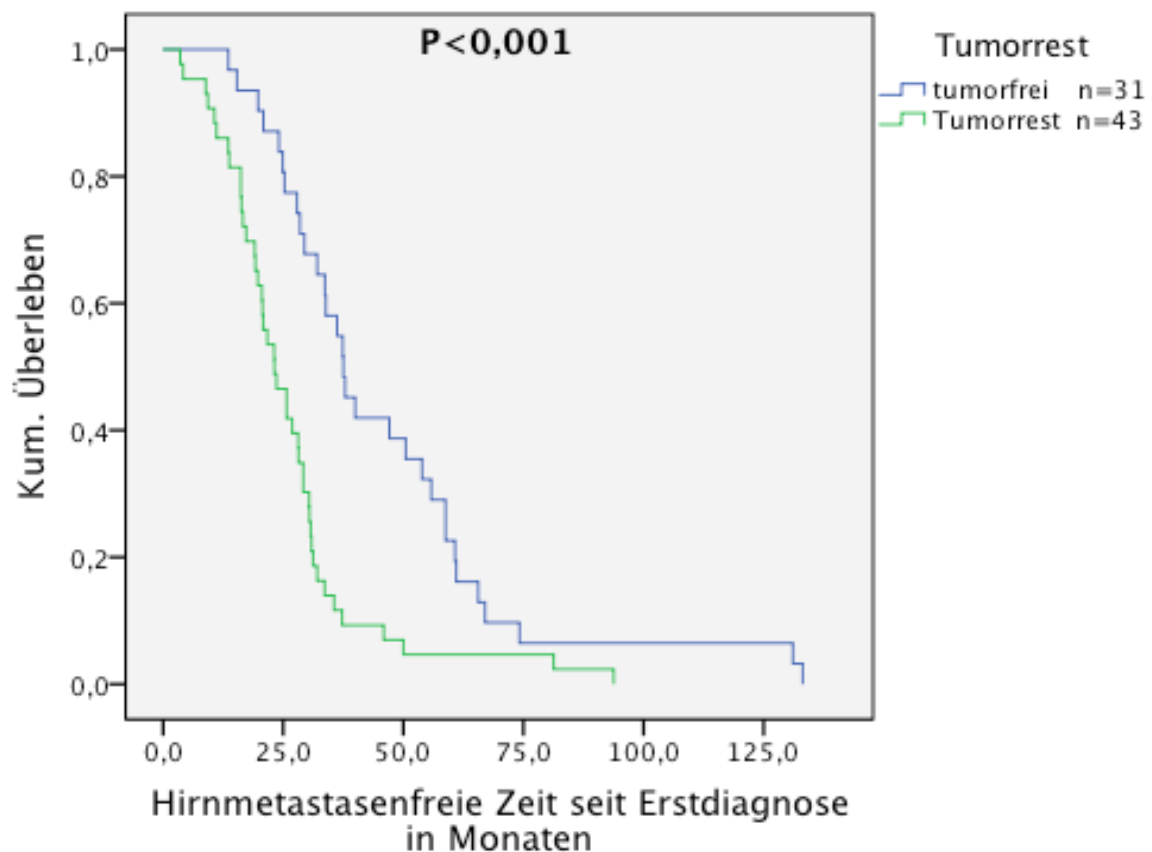


Abbildung 13: Überleben in Bezug auf den Tumorrest während des zerebralen metastasenfremen Intervalls

Nach der Diagnose der zerebralen Metastasen

Der Median für das Überleben bei makroskopischer Tumorfreiheit war 5,8 Monate (95 % CI: 4,76-6,84). Der Median für das Überleben der Patientinnen mit Tumorrest nach der Entwicklung von zerebralen Metastasen war 7,6 Monate (95 % CI: 4,36-10,84). Insgesamt erwies sich der Vergleich in der univariaten Analyse nach dem Log-Rank-Test als nicht signifikant für das Überleben ($p = 0,76$).

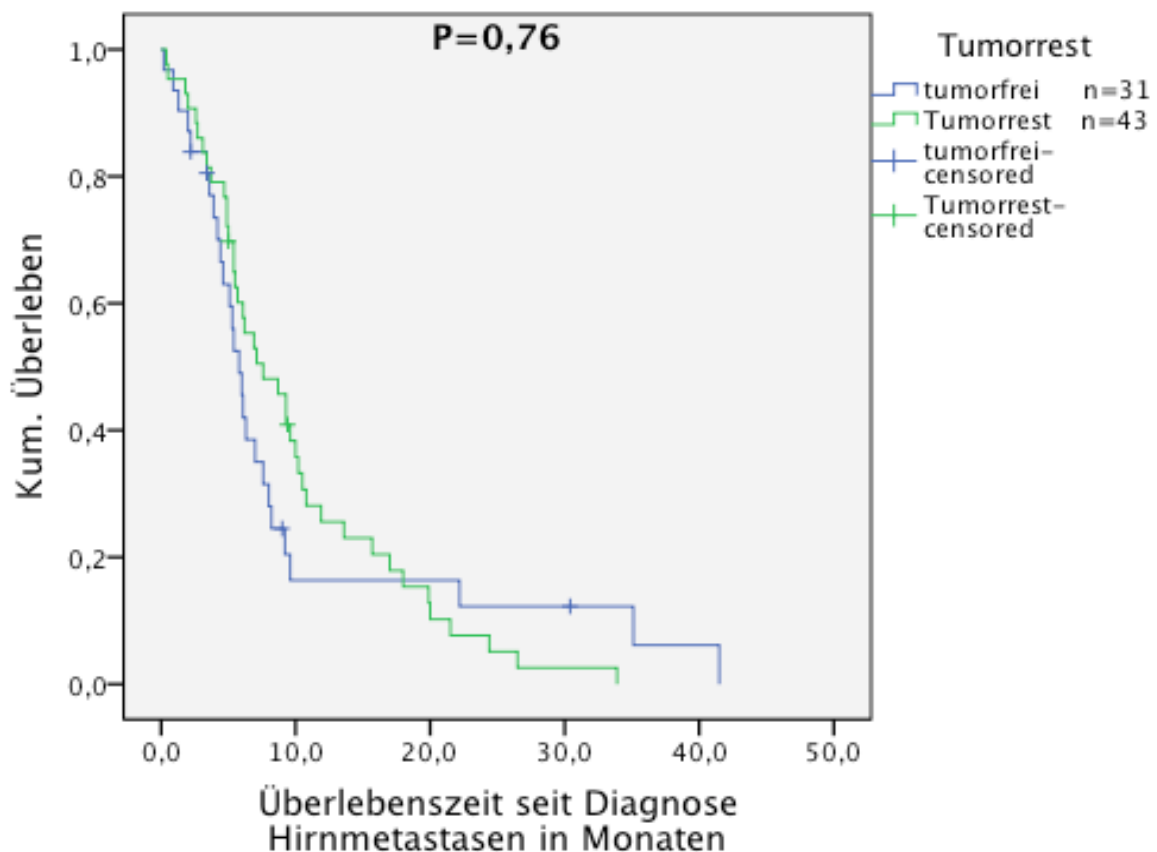


Abbildung 14: Überleben in Bezug auf den Tumorrest nach der Hirnmetastasierung

3.9 Platinsensitivität und Überleben

Insgesamt wurden 48 platinsensitive Patientinnen (64,9 %) und 26 platinresistente Patientinnen (35,1 %) identifiziert.

Überlebensanalyse während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Der Median für das Überleben bei platinsensitiven Patientinnen im zerebralen metastasenfreien Intervall lag bei 24,1 Monaten (95 % CI: 18,56-29,64), bei platinresistenten Patientinnen lag er bei 33,9 Monaten (95 % CI: 29,73-38,07).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte gezeigt werden, dass die Platinsensitivität und Platinresistenz keinen signifikanten Einfluss ($p= 0,014$) auf das Überleben haben.

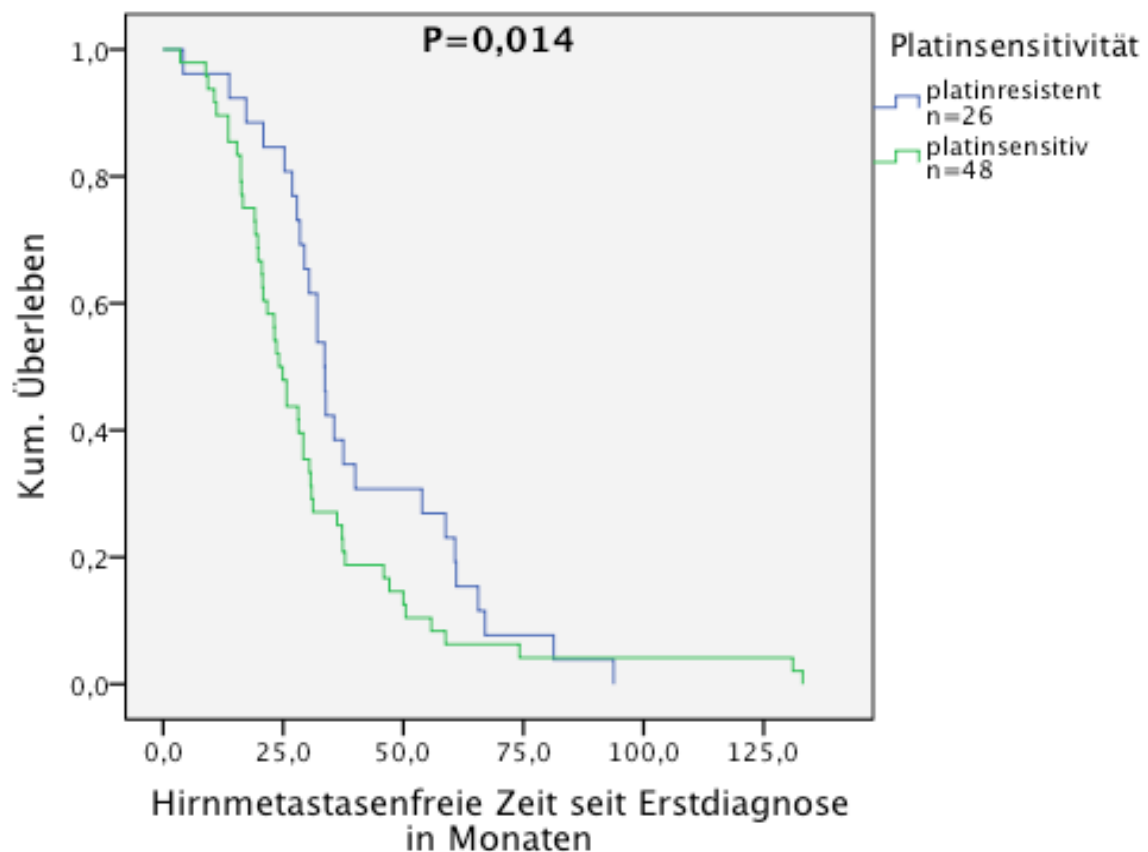


Abbildung 15: Überleben in Bezug auf die Platinsensitivität während des zerebralen metastasenfremen Intervalls

Überlebensanalyse nach der Diagnose von zerebralen Metastasen

Das mediane Überleben für platinsensitive Patientinnen nach der zerebralen Metastasendiagnose lag bei 8,2 Monaten (95 % CI: 6,33-10,07), wobei es für platinresistente Patientinnen bei 3,9 Monaten (95 % CI: 2,7-5,10) lag.

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte gezeigt werden, dass die Platinsensitivität signifikant ($p < 0,001$) für das Überleben der Patientinnen ist.

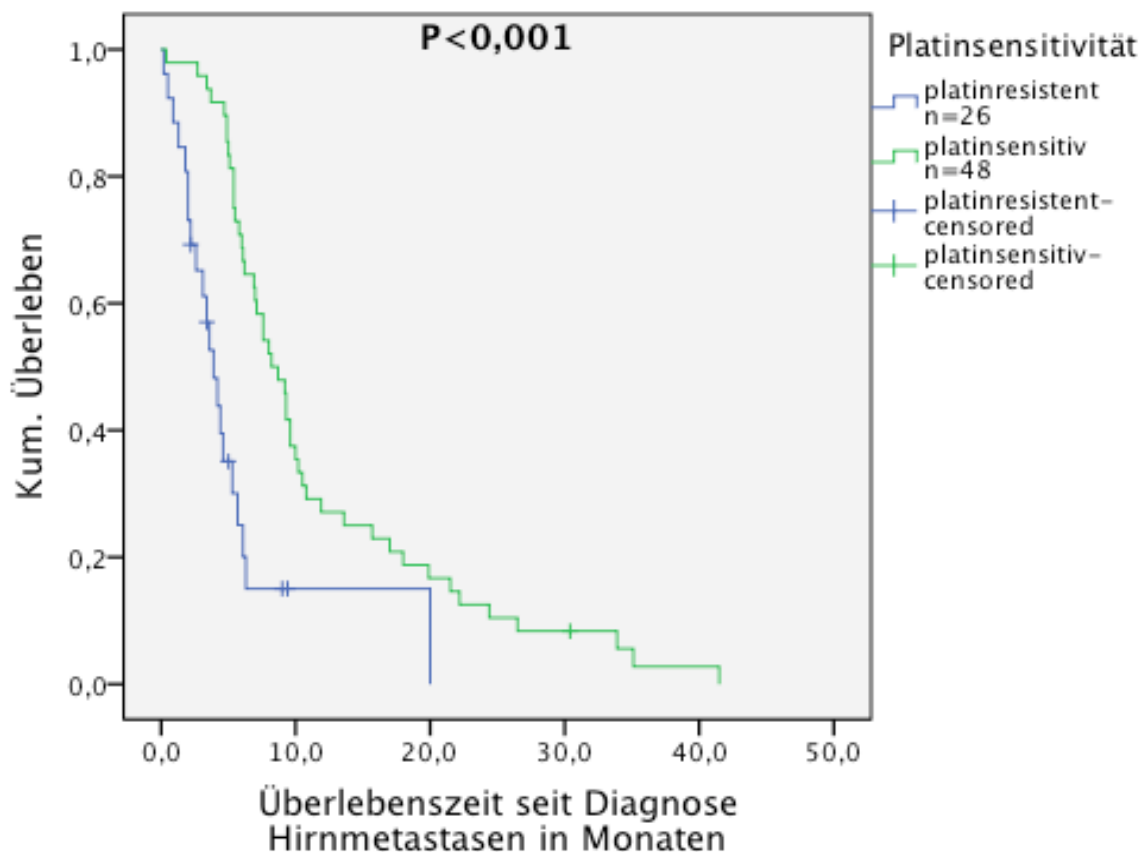


Abbildung 16: Überleben in Bezug auf die Platinsensitivität nach der Hirnmetastasierung

3.10 Neurologische Symptomen und Überleben

Von den neurologischen Beschwerden, die diese Patientinnen bei zerebralen Metastasen entwickelt haben, wurden Kopfschmerzen aufgrund der Häufigkeit statistisch ausgewertet (siehe Methodik). Aufgrund der Seltenheit der anderen Symptome und der insgesamt geringen Fallzahl waren weitere Analysen nicht sinnvoll und zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Danach gaben 27 Patientinnen (36,5 %) Kopfschmerzen an, 47 Patientinnen (63,5 %) gaben keine Kopfschmerzsymptomatik an. Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen, die Kopfschmerzen angaben, lag bei 8,7 Monaten (95 % CI: 5,90-11,50). Die für Patientinnen ohne Kopfschmerzen lag bei 5,5 Monaten (95 % CI: 4,76-6,24).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz gezeigt werden ($p=0,114$).

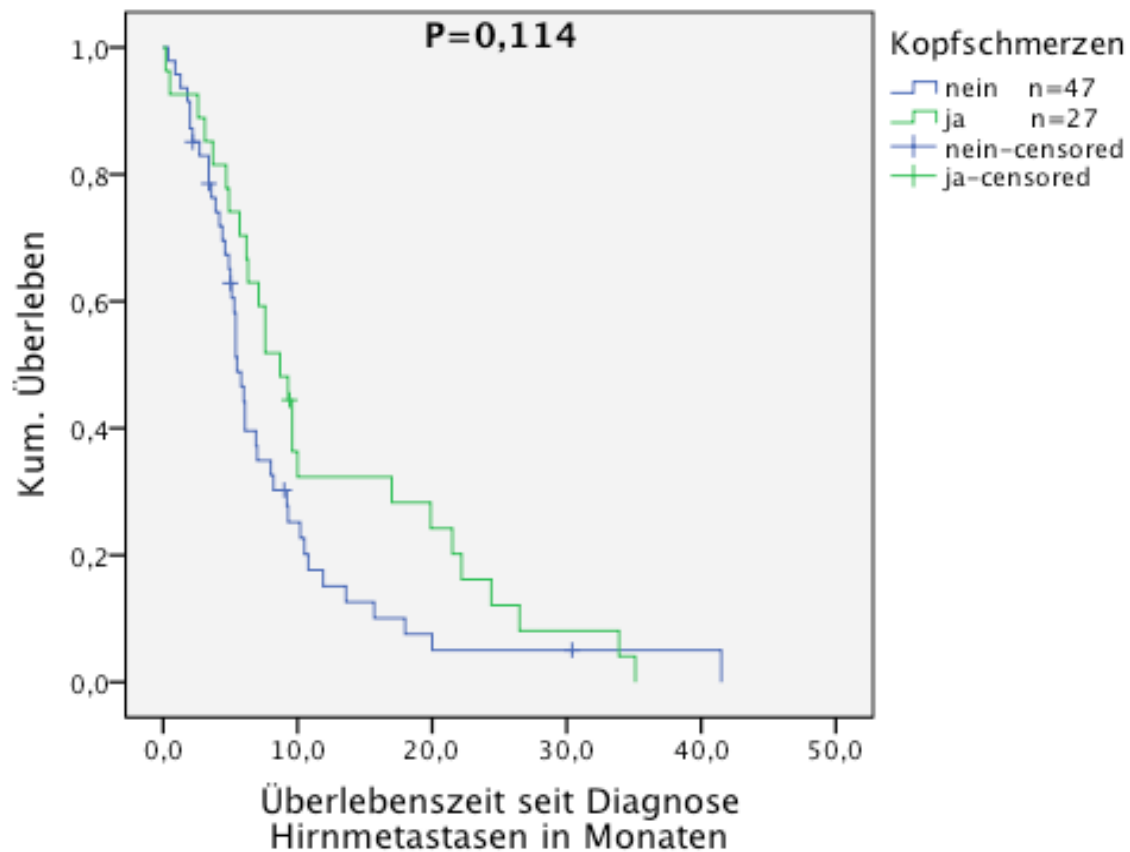


Abbildung 17: Überleben in Bezug auf Kopfschmerzen nach der Hirnmetastasierung

3.11 Überleben und Lebermetastasen

Es wurden insgesamt 21 Patientinnen (28,4 %) identifiziert, die neben den zerebralen Metastasen auch eine Lebermetastasierung entwickelt haben. Das mediane Überleben dieses Kollektivs lag bei 8,2 Monaten (95 % CI: 5,66-10,74). Patientinnen mit reinen zerebralen Metastasen ohne Lebermetastasierung hatten ein medianes Überleben von 6,1 Monaten (95 % CI: 5,19-7,01).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte gezeigt werden, dass die Lebermetastasierung keine Signifikanz für das Überleben der Patientinnen hatte ($p=0,45$).

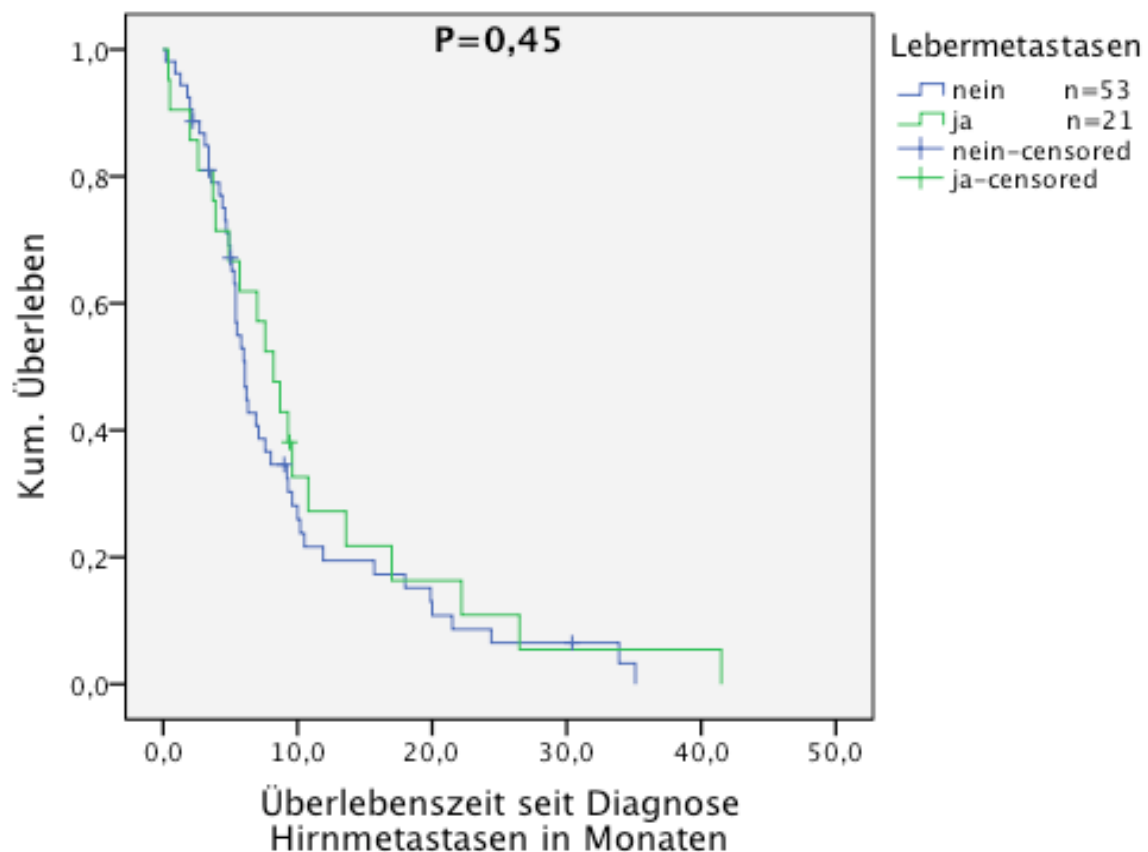


Abbildung 18: Überleben in Bezug auf die Lebermetastasen nach der Hirnmetastasierung

3.12 Lymphknotenmetastasen und Überleben

Bei den Patientinnen wurde auch untersucht, ob die Lymphknotenmetastasen beim ersten Ovarialkarzinom einen Einfluss auf das Überleben im zerebralen metastasenfreien Intervall und nach der Hirnmetastasierung hatten. Vom ganzen Kollektiv waren 44 Patientinnen (59,5%) von einer Lymphknotenmetastasierung betroffen.

Die Überlebensanalyse während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Das mediane Überleben bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen vor der Diagnose der zerebralen Metastasen lag bei 29,4 Monaten (95 % CI: 26,26-32,54). Bei Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasierung lag dieses mediane Überleben bei 28,5 Monaten (95 % CI: 18,17-38,83).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz gezeigt werden ($p= 0,098$).

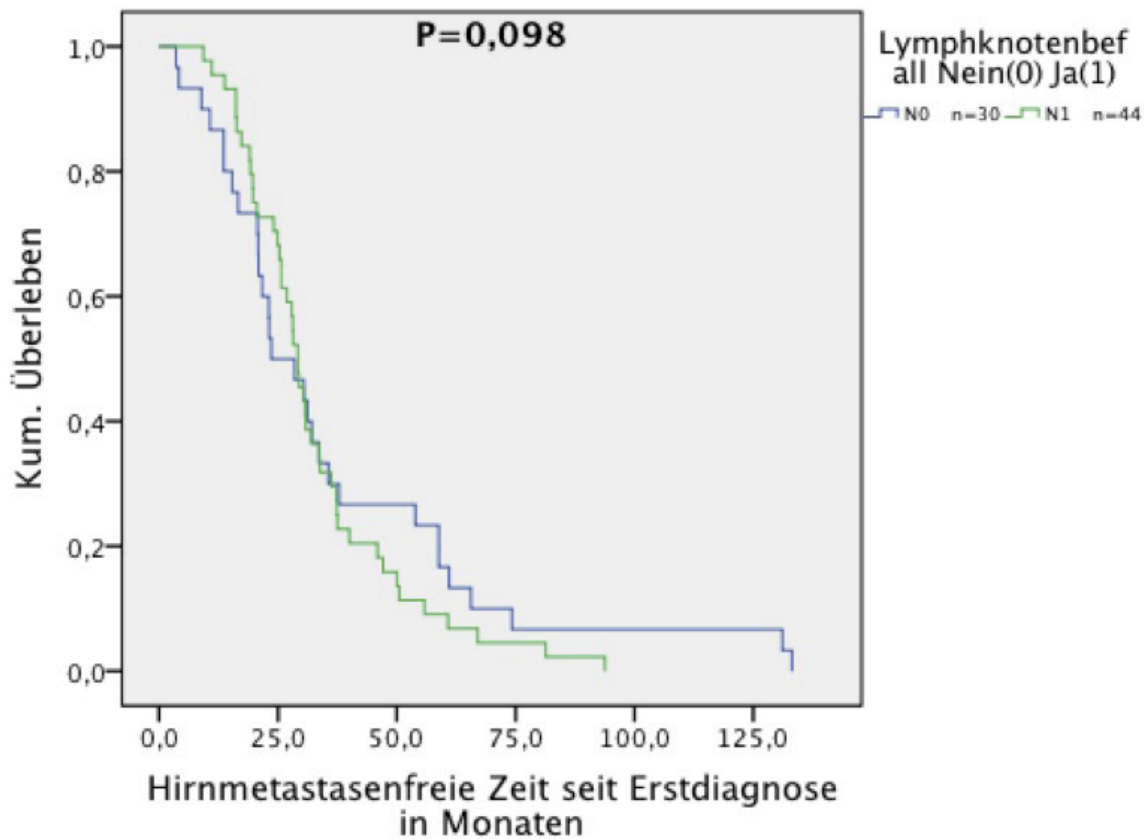


Abbildung 19: Überleben in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Die Überlebensanalyse nach der Diagnose von zerebralen Metastasen

Das mediane Überleben bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen lag bei 5,7 Monaten (95 % CI: 5,07-6,33), wobei Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen ein medianes Überleben von 7,6 Monaten hatten (95 % CI: 5,42-9,78).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz beobachtet werden ($p= 0,71$).

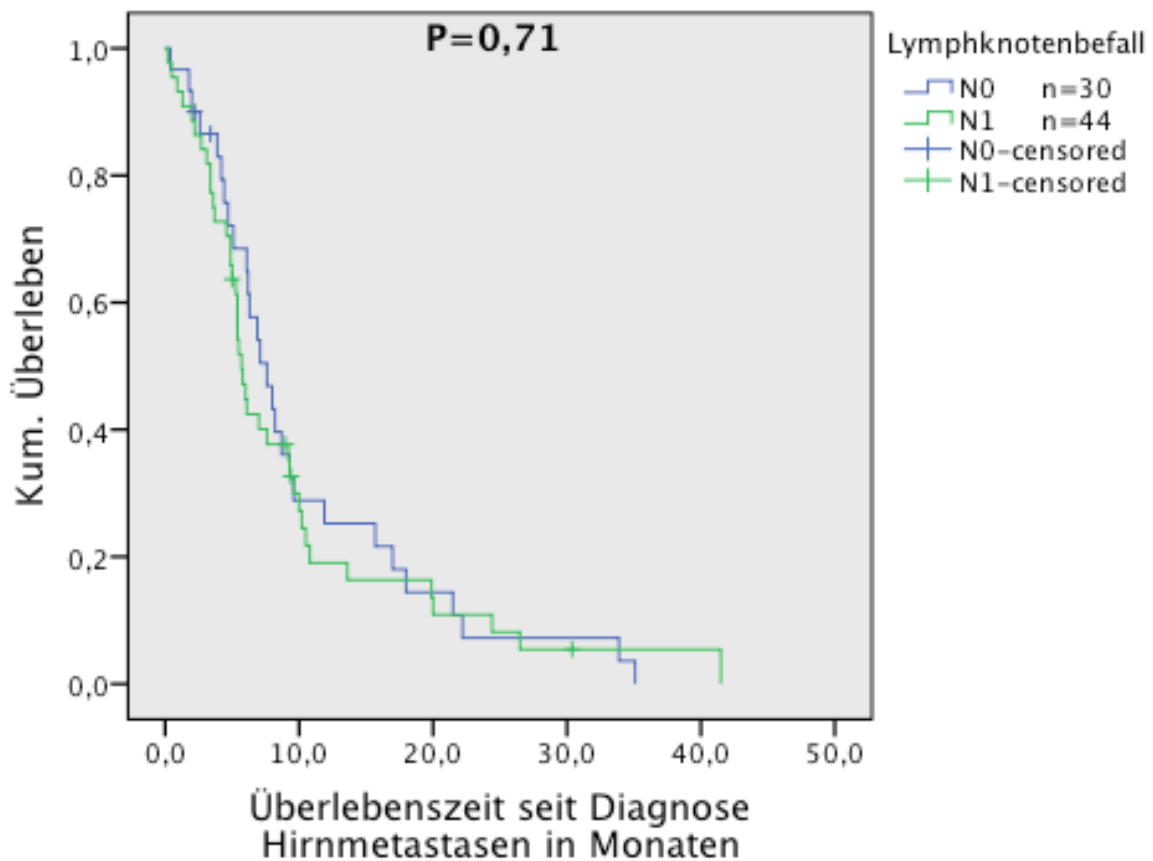


Abbildung 20: Überleben in Bezug auf die Lymphknotenmetastasen bei Hirnmetastasierung

3.13 Extrazerebrale Metastasierung und Überleben

Die Überlebensanalyse während des zerebralen metastasenfren Intervalls

Bei unserem Patientenkollektiv hatten 39 Patientinnen (52,7 %) eine extrazerebrale Metastasierung. Bei 35 Patientinnen (47,3 %) konnte keine extrazerebrale Metastasierung festgestellt werden. Das mediane Überleben im zerebralen metastasenfren Intervall war bei Patientinnen mit extrazerebralem Befall 28,2 Monate (95 % CI: 21,96-34,44) und bei Patientinnen ohne extrazerebrale Metastasierung 30,4 Monate (95 % CI: 25,42-35,38).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz beobachtet werden ($p=0,32$).

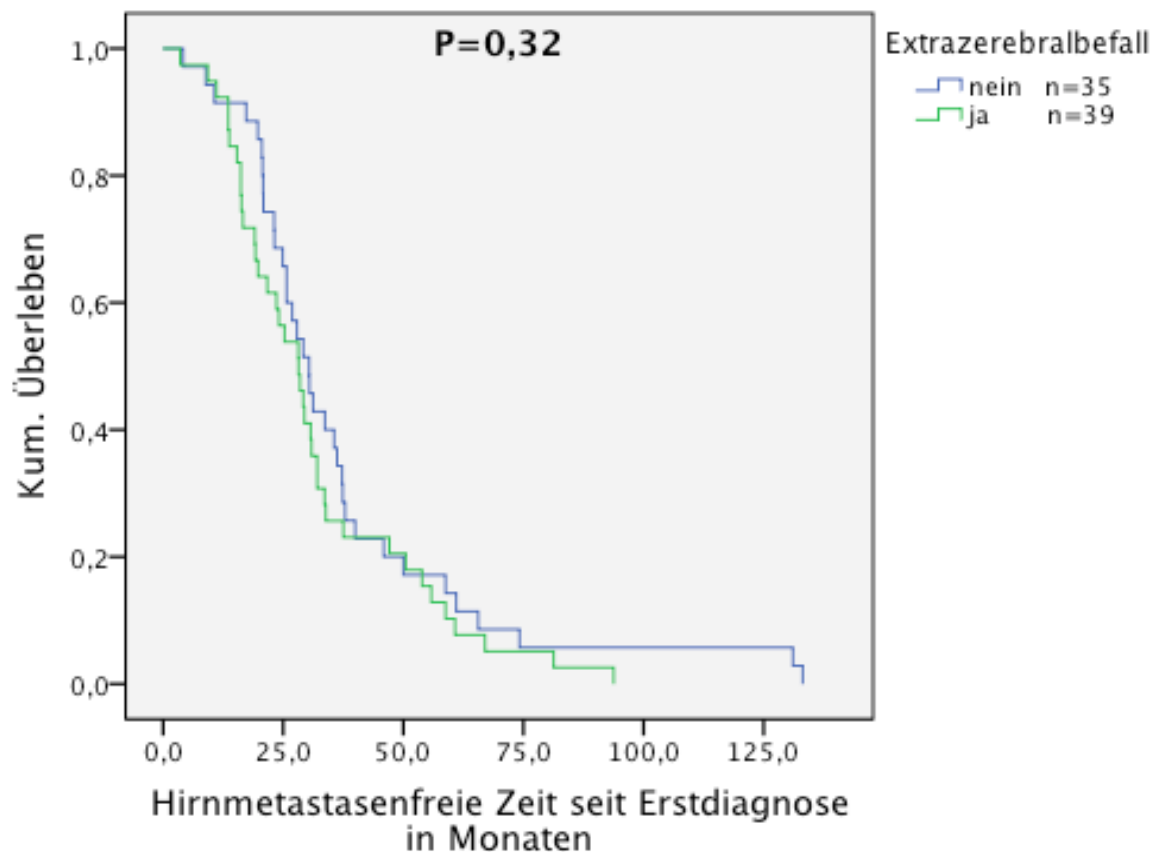


Abbildung 21: Überleben in Bezug auf extrazerebrale Metastasierung während des zerebralen metastasenfremen Intervalls

Überlebensanalyse nach der Diagnose von zerebralen Metastasen

Von den Patientinnen, die eine extrazerebrale Metastasierung neben der Hirnmetastasen entwickelt hatten, lag das mediane Überleben bei 6,3 Monaten (95 % CI: 5,00-7,60). Bei Patientinnen ohne extrazerebrale Hirnmetastasen lag das mediane Überleben bei 6,2 Monaten (95 % CI: 3,01-9,39).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank- Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz für das Überleben gezeigt werden ($p= 0,37$).

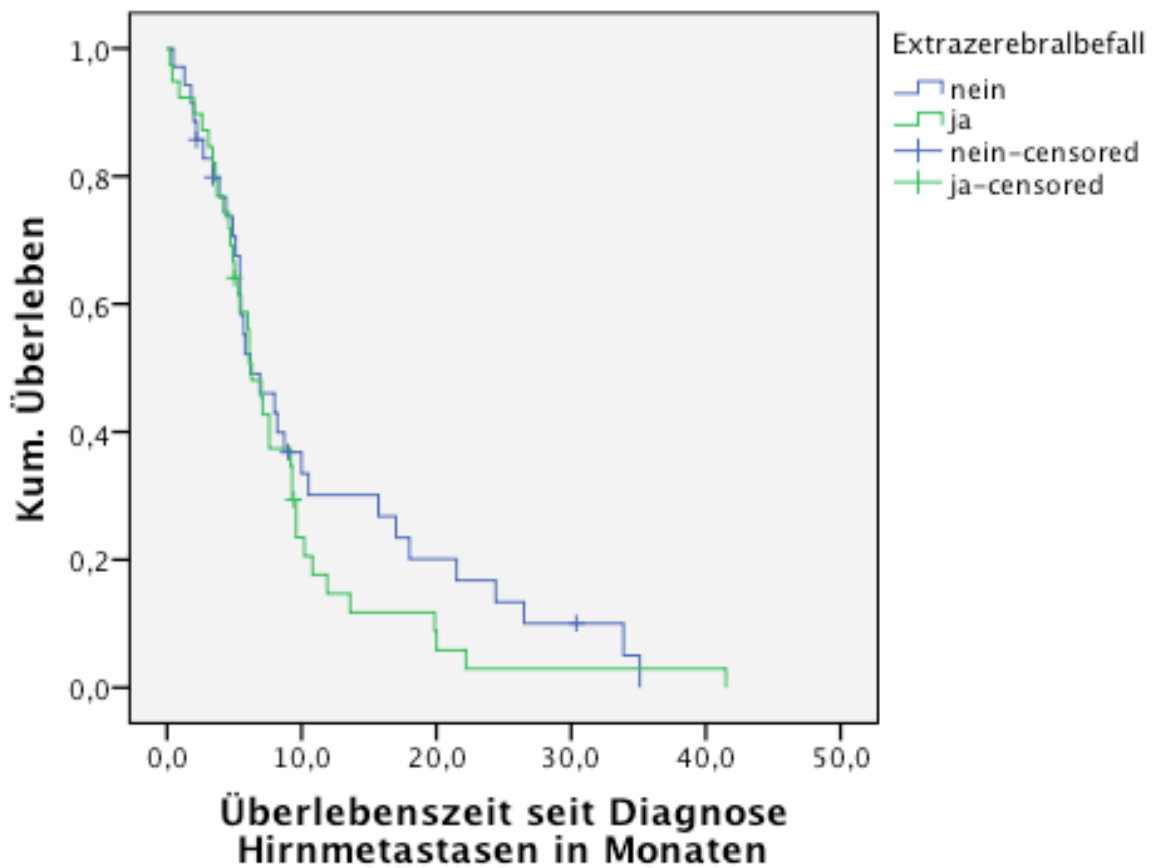


Abbildung 22: Überleben in Bezug auf extrazerebrale Metastasierung nach der Hirnmetastasierung

3.14 Therapiemodalität und Überleben

Bei dieser Studie wurden auch Daten zu den Therapiemodalitäten erhoben. Somit wurden auch die multimodalen Therapien mit den Monotherapien verglichen.

Insgesamt hatten 43 Patientinnen (58,1 %) eine multimodale Therapie (Tabelle 7) und 31 Patientinnen (41,9 %) Patientinnen dagegen nur eine Monotherapie.

Tabelle 7: Multimodale vs. Monotherapie

Therapie Modalität	N	Prozent
OP+RT+Chemotherapie	21	28,4
OP	11	14,9
OP+Chemotherapie	2	2,7
OP+RT	14	18,9
RT	20	27,0
RT+Chemotherapie	6	8,1
<i>Gesamt</i>	74	100,0

Überlebensanalyse während des zerebralen metastasenfreien Intervalls

Bei der ersten Gruppe lag das mediane Überleben bei 27,9 Monaten (95 % CI: 24,79-31,019). Bei der zweiten Gruppe lag das mediane Überleben bei 31,2 Monaten (95 % CI: 27,71-34,69).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz beobachtet werden ($p=0,156$).

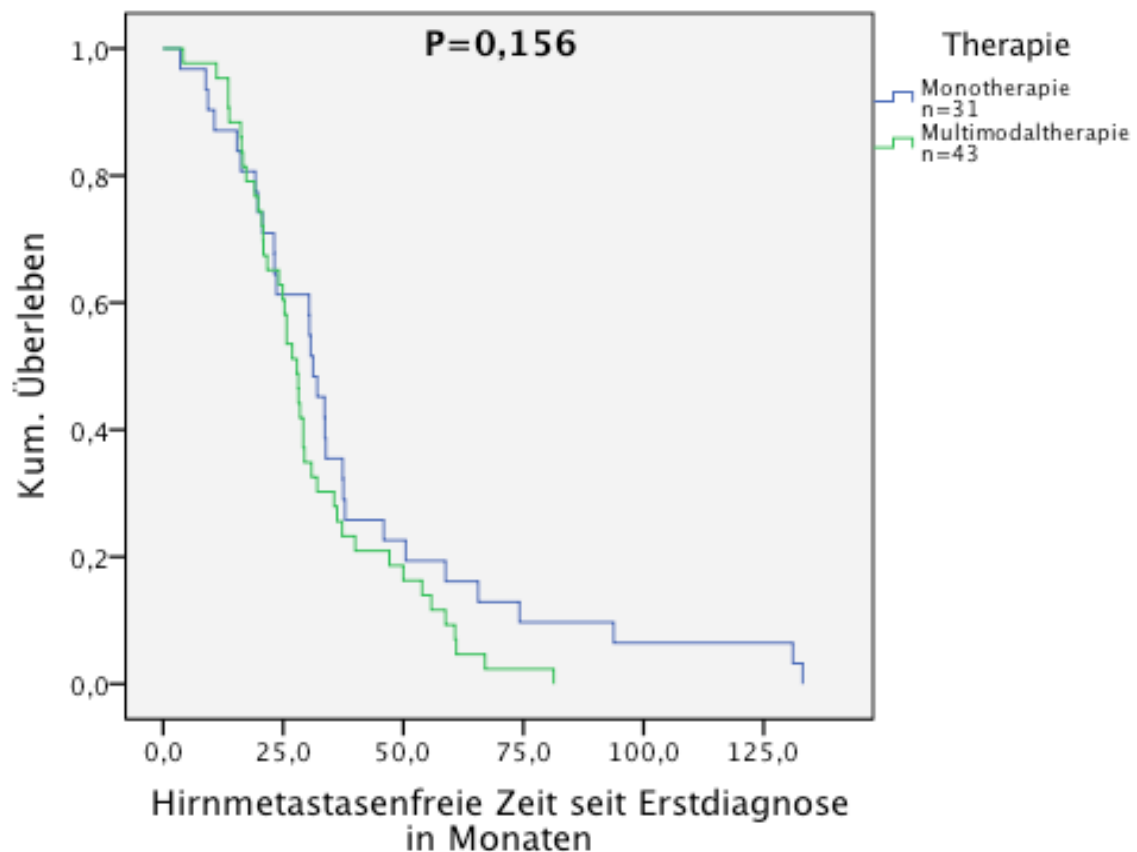


Abbildung 23: Überleben in Bezug auf extrazerebrale Metastasierung während des zerebralen metastasenfreen Intervalls

Die Überlebensanalyse nach der Diagnose von zerebralen Metastasen

Patientinnen, die multimodale Therapien erhielten, hatten ein medianes Überleben von 7,0 Monaten (95 % CI: 5,48-8,52). Patientinnen mit monomodaler Therapie hatten ein medianes Überleben von 5,4 Monaten (95 % CI: 4,09-6,71).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben keine Signifikanz gezeigt werden ($p=0,724$).

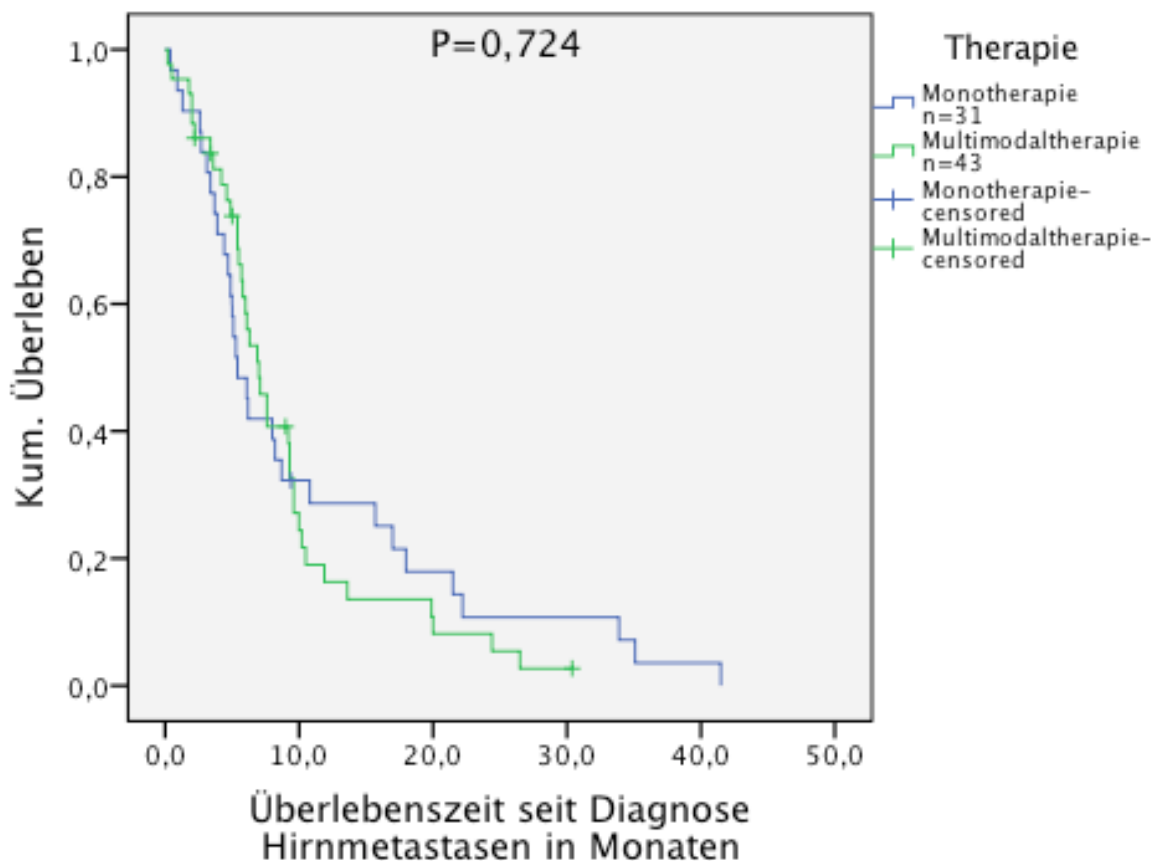


Abbildung 24: Überleben in Bezug auf Therapiemodalitäten nach der Hirnmetastasierung

3.15 Karnofsky Index und Überleben

In dieser Studie wurde auch untersucht, ob der Allgemeinzustand einen Einfluss auf das Überleben zeigte. So konnten wir mit dem Karnofsky Index Daten zum Allgemeinzustand und Leistung erheben. Das Patientinnenkollektiv wurde in vier unterschiedliche Kategorien unterteilt: 90-100 % mit einem Überlebensmedian von 65,1 Monaten (95 % CI: 16,30-113,90), 60-80 % mit einem Überlebensmedian von 36,3 Monaten (95 % CI: 32,63-39,97). Die 50 % Gruppe mit einem Überlebensmedian von 28,8 Monaten (95 % CI: 16,93-40,67) und zuletzt die < 50 % mit einem Überlebensmedian von 34,9 Monaten (95 % CI: 33,0-39,10).

Nach Überprüfung mit dem Log-Rank-Test konnte im Hinblick auf das Überleben eine Signifikanz beobachtet werden ($p=0,005$).

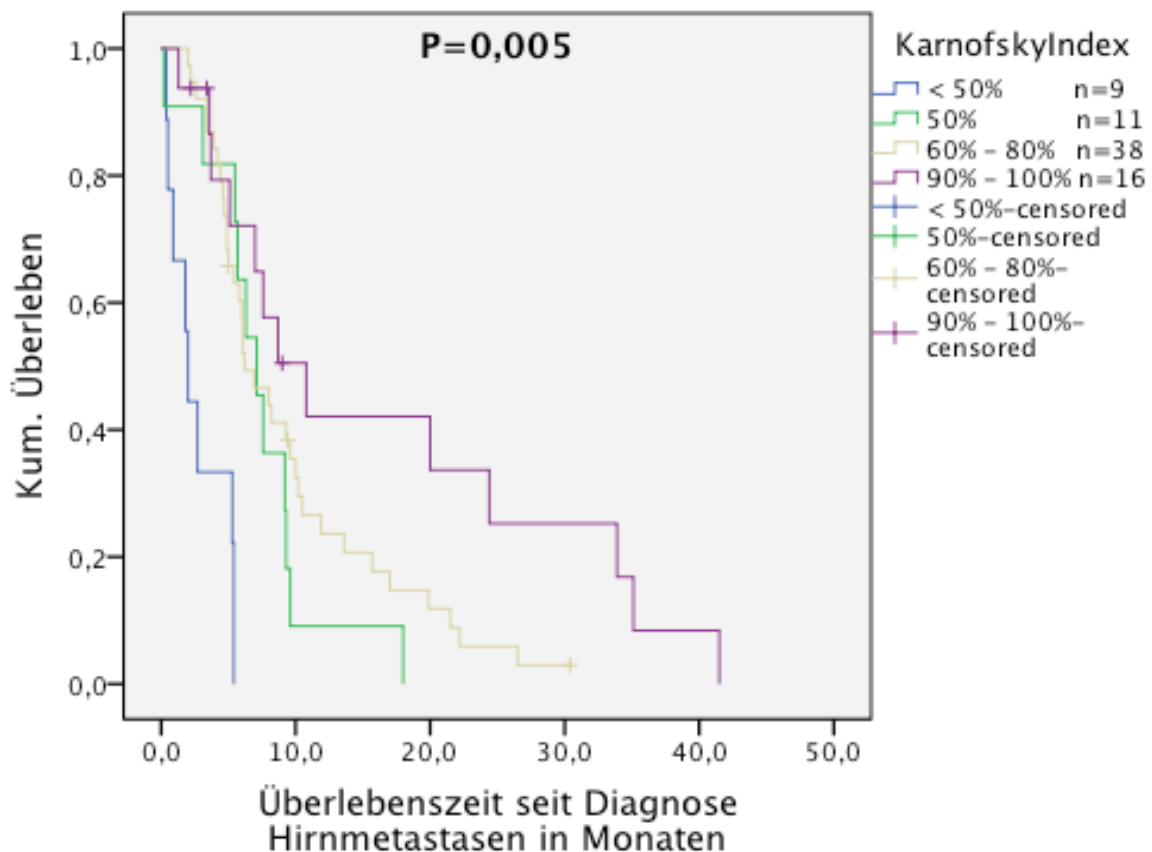


Abbildung 25: Überleben in Bezug auf Karnofsky Index nach der zerebralen Metastasendiagnose

4. Cox-Regressionsanalyse

In der multivariaten Analyse (Cox-Regression) wurden die Faktoren Alter (55 Jahre vs. > 55 Jahre), Histologie (serös), FIGO-Klassifikation (I/II vs. III/IV), Grading, Aszites, Platinsensitivität (sensitiv vs. resistent), Anzahl der zerebralen Metastasen (solitäre vs. multiple), postoperativer Tumorrest, Therapie-Modalität (multimodale Therapie vs. Monotherapie), Kopfschmerzen sowie Karnofsky Index (60-80 % vs. 90-100 %) untersucht. Hierdurch konnten voneinander unabhängige Prognosefaktoren entsprechend ihrem relativen Risiko unterschiedliche Gewichtungen darstellen. Die stärkste prognostische Bedeutung für das Überleben der Patientinnen hatten der Faktor „Platinsensitivität“ und der Faktor „multiple zerebrale Metastasen“. Der Karnofsky Index

90-100 %, multimodale Therapie, Tumorrest und die FIGO-Klassifikation bestätigten sich ebenfalls als unabhängige Prognosefaktoren.

Alle anderen Faktoren zeigten bei der multivariaten Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (Tabelle 8).

Tabelle 8: Multivariate Analyse nach Cox

	P	Exp (B)	95,0 % CI. für Exp (B)	
	untere	obere	Untere	obere
Alter > 55 Jahre	0,749	1,096	0,624	1,927
Histo = serös	0,500	1,281	0,624	2,632
FIGO III + IV	0,004	0,269	0,110	0,660
Grading I + II	0,000	3,273	1,778	6,024
Aszites	0,456	1,275	0,673	2,417
Platinsensitiv	0,000	0,257	0,129	0,514
multiple zerebrale Metastasen	0,000	4,540	2,009	10,258
Tumorrest	0,035	2,004	1,049	3,830
multimodale Therapie	0,031	0,509	0,276	0,940
Kopfschmerzen	0,070	0,550	0,289	1,050
Karnofsky Index	0,004			
- 60 %-80 %	0,080	0,520	0,250	1,082
- 90 %-100 %	0,001	0,199	0,077	0,517

5. Diskussion

Für Deutschland existieren bisher keine repräsentativen Studien zu zerebralen Metastasen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom: Daher wurde diese retrospektive multizentrische klinische Studie konzipiert. Um eine möglichst repräsentative Erhebung vornehmen zu können, wurden die Patientendaten aus 6 Zentren in Deutschland (Universitätskliniken in Berlin, Freiburg, Hamburg, Giessen, Essen und HSK Klinik in Wiesbaden) zusammengefasst. Anzumerken ist aber, dass die ausgewählten Zentren nicht nach geographischer Verteilung sondern aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung im Management von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfolgte, dies muss bei der Interpretation aller folgender Ergebnisse berücksichtigt werden.

Auf Basis dieser gepoolten Analyse ließ sich somit die bisher größte Studie zu diesem klinisch relevanten Thema veröffentlichen.

5.1 Häufigkeit

Insgesamt konnten 74 Patientinnen von 4.277 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom in einem Zeitraum von 27 Jahren identifiziert werden. Dies ergibt eine Häufigkeit von zerebralen Metastasen in unserem Kollektiv von 1,73 %. Diese Häufigkeit ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer großer Studien zu diesem Thema (Tabelle 10); Rodriguez et al. (13) (Kaminsky et al. (14),). In einer Autopsiestudie konnte Mayer et al. (12) 5 Fälle mit zerebralen Metastasen von 567 Frauen (0,9 %) zeigen, die an Ovarialkarzinom starben. Andere ähnliche retrospektive Studien zeigten eine Inzidenz von 0,9 % bis 2,2 %. Die etwas niedrigeren publizierten Inzidenzergebnisse (Barker et al. (15), Kolomainen et al. (16), Pecorelli et al. (17)) könnten vielleicht durch die Tatsache erklärt werden, dass bildgebende Verfahren am Kopf keine Routineuntersuchungen bei der Diagnose, Therapie und Monitoring von Ovarialkarzinomen sind. Dazu kommt noch die Tatsache, dass diese Ergebnisse

nahezu ausschließlich aus klinischen Studien (Tabelle 10) und nicht aus Autopsien stammen. In unserer Studie konnten wir einen starken Trend zu mehr Patientinnen, welche die Diagnose zerebrale Metastasen in der letzten Beobachtungszeit der Studie entwickelt haben, feststellen (Tabelle 9). Dieses Phänomen kann wohl auf eine Verlängerung der Überlebenszeit nach verbesserten platinhaltigen Chemotherapien und die derzeitige Verfügbarkeit der bildgebenden Technik zurückgeführt werden (Sehouli et al. (18)).

Tabelle 9: Übersicht über die zeitliche Abfolge der Diagnose der zerebralen Metastasen bei Ovariakarzinom

Diagnosejahr	Anzahl der Patientinnen	Prozent	Kumulative Prozent
1983	2	2.7	2.7
1987	1	1.4	4.1
1991	3	4.1	8.1
1993	1	1.4	9.5
1995	1	1.4	10.8
1996	1	1.4	12.2
1999	1	1.4	13.5
2000	1	1.4	14.9
2001	6	8.1	23.0
2002	7	9.5	32.4
2003	6	8.1	40.5
2004	6	8.1	48.6
2005	13	17.6	66.2
2006	15	20.3	86.5
2007	5	6.8	93.2
2008	5	6.8	100.0
<i>Total</i>	74	100.0	

Tabelle 10: Übersicht über die weltweiten Literaturdatenvergleiche mit deren Inzidenzen

Studie	Periode	Zahl der Patientinnen	Zahl der Patientinnen mit ZNS-Metastasierung	Inzidenz
Mayer et al (12)	1973-1979	576	6	1,0
Barker et al (15)	1969-1979	430	4	0,9
Piura et al (53)	1961-1988	200	2	1,0
Rodriguez et al (13)	1977-1990	795	15	1,9
Bruzzone et al (36)	1981-1989	413	9	2,2
Cooper et al (52)	1987-1992	230	3	1,3
Corn et al (51)	1965-1994	4027	32	0,9
Kaminsky-Forett et al (14)	1974-1998	704	7	1,1
Anupol et al (20)	1986-2000	1042	15	1,4
Kolomainen et al (16)	1980-1999	3690	18	0,49
Kumar et al (37)	1991-2001	795	18	0,7
Cohen et al (19)	1975-2001	6833	68	1,0
Pectasides et al (21)	1983-2004	1450	17	1,17
Charité multizentrische Studie (18)	1981-2008	4277	74	1,73
<i>Total</i>		21185	293	1,19

5.2 Epidemiologische Daten

Mit einem durchschnittlichen Alter von 56,8 Jahren sind insbesondere Frauen nach der Menopause betroffen, da die natürliche Menopause gewöhnlich zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr auftritt.

Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien weitgehend überein, was wir als starkes Indiz für die Repräsentativität unseres Patientengutes interpretieren können (Cohen et al. (19), Anupol et al. (20), Pectasides et al. (21), Rodriguez et al.(13), Geisler et al. (22). Mayer et al. (12)) behauptet, dass Patientinnen mit zerebralen Metastasen jünger waren als die normale Population mit Ovarialkarzinom, was wir jedoch nach unseren Ergebnissen nicht bestätigen können. Das Durchschnittsalter bei der ersten Diagnose von Ovarialkarzinom dieser Kohorte lag bei 53,9 Jahren. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien (Geisler et al. (22), Barker et al. (15), Larson et al. (23), Deutsch et al. (24), Stein et al. (25), Ross et al. (26), Hoffmann et al. (27), Ziegler et al. (28), de Metz et al. (29)) überein. Das mediane Alter bei der Diagnose von zerebralen Metastasen betrug nach unserer Studie 58 Jahre (Range: 33-38). Das mediane Alter der zerebralen metastasenfrenen Zeit seit der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms lag bei 28,8 Monaten (Range: 3,6 133,1). Dieses Metastasierungsintervall ist groß, insbesondere wenn man diese mit den anderen hämatogenen Metastasierungsmustern wie Leber oder Lunge vergleicht, wo das mediane Alter der metastasierungsfrenen Zeit ungefähr 6 Monate betrug. Dieses Intervall war auch eines der vielen Variablen, die in anderen klinischen Analysen wie Rodriguez et al. (13), Cohen et al. (19), Anupol et al. (20), Pectasides et al. (21) erhoben wurden. Trotz der unterschiedlichen Zahlen von den Patientinnen in diesen Analysen zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie (Tabelle 10).

Tabelle 11: Epidemiologische Literaturdatenvergleiche

Studie	Medianes Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	Medianes Alter bei zerebraler Metastasendiagnose (Jahre)	Medianes Alter bei zerebralen metastasenfremen Intervall (Monate)
Mayer et al (12)		46,5	31
Rodriguez et al (13)		56,5	18,5
Kaminsky-Forett et al (14)	57,5	59,3	22
Anupol et al (20)	58	59,75	22
Kumar et al (37)	54	56,4	29
Cohen et al (19)		53,7	22
Barker et al (15)		58,3	34
Kolomainen et al (16)	52	57	46
Charité multizentrische Studie (18) 2008	54,5	58	28,8

5.3 Histologie und FIGO-Klassifikation

Was die Histologie der Grunderkrankung betrifft, waren die serösen Ovarialkarzinome mit 53 Patientinnen (71,3 %) die meist vertretenen histologischen Diagnosen. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Studie Kolomainen et al. (16), wobei in dieser Analyse mit 18 Patientinnen gezeigt werden konnte, dass die meisten zerebralen Metastasen von serösen Ovarialkarzinomen stammten.

Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass die serösen ovariellen Tumore 50-78 % aller malignen Tumore im Ovar ausmachen (Kuhn et al (31), Eisenkop et al. (9), Di Re et al. (31), Burghardt et al. (32), Schmidt-Matthiesen et al. (33), Wiltshaw et al. (34)). In der Kaplan Meier Überlebensanalyse erwies sich die Histologie (serös) eines Tumors mit einem $p=0,583$ als nicht signifikant für das Überleben von Patientinnen mit hirnmetastasiertem Ovarialkarzinom. Auch in der Cox-Regressionsanalyse zeigte sich die Histologie (serös) nach der Diagnose von zerebralen Metastasen als nicht signifikant für das Überleben in unserer Studie. 62 Patientinnen (83,3 %), bei denen eine Hirnmetastasierung im Verlauf der Grunderkrankung festgestellt wurde, befanden sich im Stadium von FIGO III bis IV, 12 Patientinnen (16,7 %) hingegen im FIGO-Stadium von I und II bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms. Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass sich mit einem hohen Stadium der Grunderkrankung die Risiken für eine Hirnmetastasierung bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom erhöhen. Dieses Postulat wurde auch in anderen Studien (Barker et al. (15), Geisler et al. (22), Cornio et al. (35), Bruzzone et al. (36), Kumar et al. (37)) diskutiert. In der Cox-Regressionsüberlebensanalyse unserer Analyse zeigte sich das Tumor-Stadium FIGO III und IV bei der ersten Diagnose des Ovarialkarzinoms mit einem $p=0,004$ als negativ

signifikant für das Überleben nach der zerebralen Metastasendiagnose. Le Roux et al. (38) berichtete in seiner Analyse über 14 Patientinnen mit zerebralen Metastasen aus Ovarialkarzinomen, dass das zerebrale metastasenfremde Intervall 5 mal kürzer in Stadium III und IV als in Stadium I und II ist. Damit zeigte das Stadium FIGO III und IV auch als kontinuierliche Variable einen negativen Effekt für das Überleben der Patientinnen nach der Diagnose von zerebralen Metastasen.

Tabelle 12: Literaturdatenvergleich in Bezug auf Histologie (serös)

Studie	Histologie (serös)	Prozent
Charité multizentrische Studie (18)	53/74	71,30%
Kolomainen et al (16)	12/18	67,00%
Kumar et al (37)	13/18	72,20%

5.4 Aszites

Aszites war ebenfalls einer der Datensätze, womit wir uns in unserer retrospektiven Studie befasst haben, wobei wir den Aszites in große Mengen (> 500 ml) und kleine Mengen (< 500 ml) in der Datentabelle unterteilten.

Es gab 50 Patientinnen (67,6 %), die bei der Erstdiagnose von Ovarialkarzinom Aszites entwickelten. Bei den primären Operationen hatten Patientinnen ohne Aszites ein medianes Überleben von 56,3 Monaten (95 % CI: 49-89,11), bei Patientinnen mit Aszites betrug das mediane Überleben 35,3 Monate (32,29-38,21). Die Aszitesmenge bei dem primären oder rezidiven Ovarialkarzinom zeigte sich in vielen Studien als bedeutsamer prognostischer Wert (Omura et al. (40), Ansell et al. (41), Zang et al. (42), Clark et al. (42), Chi et al. (43), Kikkawa et al. (44), Harter et al. (45), du Bois et al. (46)).

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse erwies sich das Vorhandensein von Aszites bei Erstdiagnose mit ($p= 0,001$) als negativ signifikant für das Gesamtüberleben, wobei die Signifikanz nach der Diagnose der zerebralen Metastasen verschwindet.

5.5 Solitäre und multiple zerebrale Metastasen

Die zerebralen Metastasen konnten wir retrospektiv auf Basis der radiologischen Befunde nach Anzahl in solitäre und multiple Metastasen unterteilen. Zugleich klassifizierten wir die Lokalisation der zerebralen Metastasen entsprechend der Topographie (Abbildung 1). Eine Mediane Anzahl von 3 zerebralen Metastasen (Range: 1-7) konnte festgestellt werden.

57 Patientinnen (79,2 %) entwickelten multiple zerebrale Metastasen (siehe Definition), wohingegen nur 17 Patientinnen (20,9 %) solitäre Metastasen im Verlauf der Grunderkrankung entwickelten. Das stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Barker et al. (15), Dauplat et al. (47), Larson et al. (23), Rodriguez et al. (13)), die solitäre Metastasen von etwa 10-30 % bestätigten. In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse korrelierten die multiplen zerebralen Metastasen signifikant $p < 0,001$ mit schlechterem Überleben. Durch unsere Analyse konnten wir leider keine prädiktiven Faktoren, die die Anzahl der zerebralen Metastasen vorhersagen, feststellen. Le Roux et al. (38) berichtete auch, dass die Existenz von multiplen zerebralen Metastasen mit negativer Signifikanz für das Überleben korreliert. Cohen et al (19) konnte dies in seiner Studie nicht bestätigen. Eine Erklärung dafür könnte darin liegen, dass die Studie eine lange Zeit nach 1975 umfasste. In dieser Zeit war die MRT-Untersuchung noch nicht die Methode der Wahl, die zur Verfügung stand für die Diagnose der zerebralen Metastasen. Die Tatsache, dass das MRT als eine der sensitiven Untersuchungen der zerebralen Metastasen nicht eingesetzt wurde, schränkt die Vergleichbarkeit erheblich ein (Pietzner et al. (48)).

Auch in der Cox-Regressionsanalyse korrelierten die multiplen zerebralen Metastasen $p < 0,001$ mit einem schlechterem Überleben. Damit erwies sich die Anzahl der zerebralen Metastasen in unserer Studie als signifikanter Prognosefaktor für das Überleben. Ein bestimmtes Muster der Lokalisation der zerebralen Metastasen oder eine entsprechende neurologische Symptomatik konnte durch diese Studie nicht nachgewiesen werden.

Eine andere multivariate Analyse des Memorial Sloan Kettering Cancer Center von Teckie et al. (49) identifizierte vier Faktoren, die signifikant mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert sind: Karnofsky Performance Status > 70 (HR 0,35; $p=0,03$), 4 oder mehr Hirnmetastasen (HR 2,73; $p=0,002$) und leptomeningealer Krankheit (HR 3,34; $p=0,01$).

Tabelle 13: Literaturdatenvergleich in Bezug auf die Zahl der zerebralen Metastasen und das Überleben

Studie	Mediane Überlebensdauer bei multiplen Metastasen (Monate)	Mediane Überlebensdauer bei solitären Metastasen (Monate)	Signifikanz für das Überleben p
Anupol et al (20)	5	7	0,07
Geisler et al (22)	19,5	21	0,058
Charité multizentrische Studie 2008 (18)	5,8	19,9	< 0,001

5.6 Tumorrest bei der Erstdiagnose

Die Tumormassenreduktion ist eine der bedeutsamsten Einflussgrößen für das postoperative Überleben der Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom.

Von den 74 Patientinnen hatten 43 Patientinnen (58,1 %) Tumorreste und bei 31 Patientinnen (41,9 %) konnte intraoperativ eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden. Anschließend wurde der Tumorrest in der Kaplan-Meier und in der

Cox-Regressionsüberlebensanalyse untersucht. Für das Gesamtüberleben seit der Erstdiagnose zeigte sich der Tumorrest mit einem $p= 0,001$ mit einem schlechteren Überleben. Nach der zerebralen Metastasendiagnose verabschiedet sich diese Signifikanz mit einem $p= 0,761$. In der multivariaten Überlebensanalyse erwies sich der Tumorrest als kontinuierlicher Faktor mit einem signifikanten schlechteren Einfluss auf das Überleben.

5.7 Neurologische Symptomatik

Wir unterteilten die Symptomatik in sechs große neurologische Kategorien: Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, epileptische Anfälle, Sehstörung und Paresen. Die häufigsten mit zerebralen Metastasen assoziierten Symptome waren Kopfschmerzen.

Es gab 25 Patientinnen (33,7 %), die an Kopfschmerzen litten. An zweiter Stelle lag Übelkeit und Erbrechen mit insgesamt 16 Patientinnen (21,6 %), dann Schwindel mit 13 Patientinnen und epileptische Anfälle mit 12 Patientinnen (16,2 %) sowie Sehstörungen bei 11 Patientinnen (14,8 %). An letzter Stelle lagen die diversen Paresen mit 9 Patientinnen (12,1 %); (Tabelle 3). Diese neurologischen Symptome sind auch in anderen Analysen mit ähnlichen Häufigkeiten (Cohen et al. (19), Pectasides et al (21)) beschrieben. Die Symptome sind durch die raumfordernde Wirkung und die damit verbundenen Veränderungen des gesunden Hirngewebes z. B. Ödemen und erhöhtem intrakraniellen Druck zu erklären. Neurologische Symptome treten in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen auf: Metastasen im Bereich des Großhirns können epileptische Anfälle, Paresen, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldausfälle oder Sprachstörungen verursachen. Persönlichkeits- und Stimmungsveränderungen (z. B. beim Frontalhirnsyndrom) stellen die häufigste von Angehörigen bemerkte Symptomatik dar. Metastasen im Bereich des Kleinhirns führen häufig zu Gleichgewichtsstörungen,

Schwindel oder Ataxien. Zu lebensbedrohlichen Zuständen kann es bei Vorliegen von großen Raumforderungen in der hinteren Schädelgrube mit Liquoraufstau und Einklemmungsgefahr sowie bei Metastasen im Hirnstamm kommen. Daher besteht klinische Notwendigkeit von Kranio-CT und MRT-Untersuchungen bei der Präsenz von solchen Beschwerden bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom.

Bei der statistischen Auswertung wurden sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Überlebensanalyse Patientinnen mit Kopfschmerzen als Erstsymptomatik für eine Hirnmetastasierung mit denen ohne Kopfschmerzsymptomatik oder anderer neurologischer Symptomatik verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben in unsere Analyse.

5.8 Karnofsky-Index

Ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben aus der aktuellen Literatur ist der Karnofsky-Index-Status (Geisler et al. (22)). Es wurde gezeigt, dass ein hoher Karnofsky-Index mit einer signifikanten längeren Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose der zerebralen Metastasen korreliert (Bruzzone et al. (36)). Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse unsere Studie bestätigt.

5.9 Extrakranieller Befall

Zwei wichtige Faktoren, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patientinnen in anderen Studien mit größeren Kollektiven beschrieben wurden, konnten durch die Ergebnisse unserer Analyse nicht bestätigt werden. Zum einen war die Existenz von extrakraniellem Befall zum Zeitpunkt der zerebralen Metastasen, die von Cohen et al. (19) und Anupol et al. (20) mit p-Werten von 0,005 und 0,001 als negativer Faktor auf das Überleben beschrieben wurde. Bei unserer Analyse konnte dieser signifikante Unterschied zwischen Patientinnen mit oder ohne extrakraniellem Befall in Bezug auf das Überleben bei Hirnläsionen (6,2 Monate für Patientinnen mit -im

Vergleich zu 6,3 Monaten für Patientinnen ohne- extrakraniellen Befall); ($p= 0,370$) nicht gezeigt werden. Eine Selektionsbias kann in unserer Kohorte nicht ausgeschlossen werden.

5.10 Multimodale vs. Monotherapie

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie ist die Beobachtung, dass kein signifikanter Nutzen für das Überleben nach der Diagnose der zerebralen Metastasen bei der Patientinnen mit einer multimodalen Therapie (siehe Definition bei Methodik) im Vergleich zu Patientinnen, die eine Monotherapie erhalten haben, gezeigt werden konnte. Diese Feststellung unterscheidet sich von den Berichten von Cohen et al. (19) und Pectasides et al. (21), die besonderen Nutzen für die Patientinnen, die sich multimodalen Therapien unterzogen, gezeigt haben. Dieses konnte eventuell durch die Tatsache erklärt werden, dass unser Kollektiv größer ist und aus sechs unterschiedlichen Zentren stammt, wo mehrere multimodale Kombinationen verwendet wurden mit der Limitierung unserer Daten durch beschränkten Angaben zur detaillierten Informationen zur Therapien (siehe Methodik).

Trotz der Tatsache, dass es sich bisher um die größte Analyse zum Thema Hirnmetastasen bei primären und rezidierten Ovarialkarzinom handelt, sind die Interpretationen aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und der limitierten klinischen Daten begrenzt. So lassen sich trotz intensiver Bemühungen in den einzelnen Zentren nicht einheitlich die Daten zur Strahlentherapie und Chemotherapie so zusammenstellen, dass Subgruppenanalysen z. B. zur Art und Technik der einzelnen Therapien bezüglich ihrer Wirksam- und Verträglichkeit möglich sind.

Therapiemodifikationen bezüglich Dosis und Intervalle (z. B. Therapieverschiebungen) können grundsätzlich die Effektivität beeinträchtigen und die vorliegenden Ergebnisse beeinflusst haben. Aufgrund der methodischen Limitationen ist dieser Bias nicht

auszuschließen. Neue Techniken in der Radiotherapie wie die Cyberknife Therapie kamen nicht zur Anwendung in unserer Kohorte. Neuere Studien mit kleineren Patientenzahlen wie bei Navarro et al. (50) beschreiben hier zusätzliche Vorteile des Einsatzes der Gamma Knife Radiochirurgie gegenüber den klassischen Verfahren, wobei großangelegte prospektive Studien für Patientinnen mit Ovarialkarzinom bisher fehlen.

5.11 Platinsensitives vs. platinresistentes Ovarialkarzinom

Eine bisher in der Literatur nicht beschriebene Beobachtung ist die Tatsache, dass die Platinsensitivität eine positive Auswirkung auf das Überleben nach der Diagnose von zerebralen Metastasen hat. Aufgrund der Tatsache, dass die Blut-Hirn-Schranke durch die Metastasierung aufgehoben ist. Auch wenn die Platinsensitivität ein Schlüsselfaktor in der Behandlung des Ovarialkarzinoms ist, wurde ihre Auswirkung auf das Überleben bei Patientinnen mit zerebralen Metastasen offenbar noch nie untersucht.

Diese Beobachtung plädiert für die Integration platinhaltiger Systemtherapien in die multimodale Behandlung von zerebralen Metastasen beim Ovarialkarzinom.

5.12 Cox-Regressionsanalyse

In unserer Studie hatten Patientinnen mit solitären zerebralen Metastasen eine deutlich günstigere Überlebensrate im Vergleich zu den Patientinnen mit multiplen zerebralen Metastasen. In dieser Analyse wurde eine leichte verbesserte Überlebensrate seit der Diagnose von zerebralen Metastasen bei Patientinnen mit Grading III Tumoren im Vergleich zu Grading I / II Tumoren festgestellt. Dieser Befund war überraschend, da das höhergradige Grading (Grading III) in der Regel mit einer schlechteren Prognose als ein niedriggradiges Grading (Grading I / II) assoziiert ist. Wenn aber das Intervall von der primären Diagnose bis zum Versterbedatum als Grundlage der Berechnung verwendet wurde, zeigte sich kein signifikanter Einfluss vom Grading auf das

Gesamtüberleben. Darüber lässt sich in dieser retrospektiven Analyse eine Selektion „bestimmter“ Gradingtypen innerhalb der höher- und niedriggradigen Gruppen nicht ausschließen.

Wir fanden auch einen Zusammenhang zwischen höheren FIGO Stadien (III / IV) bei der Erstdiagnose und leicht verbesserten Überlebensraten nach der Diagnose von zerebralen Metastasen. Dies könnte vielleicht dadurch erklärt werden, dass viele Patientinnen mit höheren Tumorstadien bei Erstdiagnose von Ovarialkarzinom versterben bevor sie zerebrale Metastasen entwickeln können. Auch hier lässt sich ein Selektionsbias aufgrund der retrospektiven Analyse nicht ausschließen. Da die teilnehmenden Studienzentren sich seit Jahren ihren Schwerpunkt bei gynäkologisch-onkologischen Krankheitsbildern besitzen, können die erhobenen Daten nicht unkritisch auf die gesamte Versorgungssituation in Deutschland übertragen werden, andere Daten aber existieren leider nicht. Außerdem geben die vergleichenden publizierten internationalen Arbeiten zum Thema Selektionsbias keine Informationen. Daher sind grundsätzlich große Registerstudien zu fordern, wobei die Erfahrung aus anderen Tumorarten zeigen, dass nie 100% der behandelnden Institutionen an derartigen Projekten teilnehmen.

Auch eine neue erschienene retrospektive Studie von Nasu et al. (54) analysierte 139 Fälle von gynäkologischen Malignomen und Hirnmetastasen. Von diesen 139 Fällen konnten sie 56 Fälle mit Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom aus mehreren Zentren identifizieren. Die Autoren dieser Publikation kommen zur Schlussfolgerung, dass der Karnofsky Index >70%, solitäre Hirnmetastasen, das Fehlen von extrakraniellen Metastasen und die Resektion der Metastasen mittels Radio- und Chemotherapie als unabhängige günstige Prognosefaktoren für das Überleben für

diese Kohorte gelten. Diese Ergebnisse korrelierten weitgehend mit dem Ergebnis unserer multivariaten Analyse.

6. Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom ist die häufigste Todesursache bei Frauen mit gynäkologischen Malignomen. Zerebrale Metastasen werden als ein seltener Metastasenort beschrieben. Es existieren nur wenige Daten zur Häufigkeit und Prognosefaktoren für dieses Patientenkollektiv. Die Intention dieser retrospektiven Analyse war die Beschreibung und Charakterisierung von Patientinnen mit einem zerebralen metastasierten Ovarialkarzinom mittels einer multizentrischen Datenerhebung um erstmalig Daten für Deutschland zu generieren. Ein spezielles Augenmerk galt den Langzeitergebnissen. Diese

multizentrische retrospektive Analyse wurde auf Basis der Daten aller Patientinnen mit histologisch gesichertem epitheliales Ovarialkarzinom aus sechs Zentren in Deutschland zwischen 1981 und 2008 durchgeführt. Insgesamt wurden 4.277 Fälle von Patientinnen mit epitheliales Ovarialkarzinom überprüft. Es wurden 74 Patientinnen mit zerebralen Metastasen identifiziert. Verschiedene klinische Variablen in Bezug auf das Überleben wurden hierbei untersucht. In dieser Analyse konnte die Häufigkeit von zerebralem metastasierten Ovarialkarzinom bei 1,73 % festgestellt werden. In der multivariaten Analyse zeigten folgende klinische Parameter einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben: Platinsensitivität (HR: 0,23; 95 % CI: 0,12 bis 0,48), hoher Karnofsky-Index (60 %-80 % HR: 0,48; 95 % CI: 0,23 bis 0,99, und 90 %-100 % HR: 0,21; 95 % CI: 0,08 bis 0,53) und die Durchführung multimodaler Therapiekonzepte (HR: 0,50; CI: 0,27 bis 0,94). Der postoperative Tumorrest bei Erstdiagnose (HR: 2,004; CI: 1,05 bis 3,83) multiplen Hirnfiliae (HR: 4,54; 95 % CI: 2,0 bis 10,25), Grading I / II (HR: 3,1; 95 % CI: 1,7-5,0). Somit ist die Platinsensitivität der wichtigste prognostische Faktor bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und zerebralen Metastasen. Hierbei sollten unter anderem sequentielle und simultane Konzepte zur

Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie verfolgt werden. Um das beste therapeutische Regime zu identifizieren sind prospektive Studien notwendig.

8. Abstract

Ovarian cancer is the leading cause of death in women with gynecological malignancies. Brain metastases are considered an uncommon metastatic site. Only few data exist on prognostic factors for this patient collective.

A multicenter retrospective study was carried out including all patients with histologically confirmed ovarian cancer from six different German hospitals from 1981 to 2008. Overall, 4277 cases of patients with ovarian cancer were screened and patients with brain metastasis and leptomeningeal Carcinomatosa were identified and analyzed regarding various clinical variables and survival.

A total of 74 women with brain metastases were identified, resulting in an incidence of 1.73%. In multivariate analysis, the following clinical parameters had a significant impact on overall survival: .Platinum sensitivity [hazard ratio (HR) 0.23, 95% confidence interval CI 0.12-0.48)] was significantly associated with a favorable outcome. Good Karnofsky status (60%-80% HR 0.48, 95% CI 0.23-0.99 and 90%-100% HR 0.21, 95% CI 0.08-0.53) also had a positive impact on overall survival. Application of multimodal therapy concepts (HR: 0.50, CI: .27 to .94). The postoperative residual tumor at diagnosis (HR: 2.004, CI: 1.05 to 3.83). Multiple lesions (HR: 4.4, 95% CI 2.0-9.7) and low grading (HR 3.1, 95% CI 1.7-5.8) were associated with a negative impact.

Platinum sensitivity is the most important prognostic factor in patients with ovarian cancer metastatic to the brain. This novel finding should be considered in the strategy of multimodal therapy for brain metastases in ovarian cancer. Sequential and simultaneous approaches with combination of radiotherapy and chemotherapy should be followed. To identify the best therapeutic regimen prospective studies are needed.

9. Literaturverzeichnis

1. Parkin DM: Studies of cancer in migrant populations: methods and interpretation. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1992;40(6):410-24.
2. Grospietsch G, Kühnle H, Knappe G, Rümelin B, Kuhn W. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1986 Sep;46(9):588-94. German. Current aspects of therapy of ovarian cancer. Surgical therapy of epithelial ovarian cancer at the Göttingen University Gynecologic Clinic. A retrospective analysis of 82 patients 1981-1984].
3. Rath W, Meden H: Therapeutic concept in ovarian cancer. *Med Klin (Munich)*. 1991 May 15;86(5):263-8.
4. MacDonald ND, Rosenthal AN, Jacobs IJ: Screening of ovarian cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 1998 Sep;27(5):676-82.
5. Bomalaski JJ: The treatment of recurrent ovarian carcinoma: balancing patient desires, therapeutic benefit, cost containment and quality of life. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999 Feb;11(1):11-5.
6. Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Petterson F: FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer, Oxford, England: Isis Medical Media Ltd 6 (2001): 1-184
7. Chen SS, Lee L.: Incidence of Para-aortic and Pelvic Lymph Node Metastases in Epithelial Carcinoma of the Ovary, *Gynecologic Oncology* 16 (1983):95-100
8. Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al: Cyclophosphamide and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer, *N Engl J Med* 334 (1996):1-6.
9. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ: Complete cytoreductive surgery in feasible and maximizes survival in patients with advanced ovarian cancer, a prospective study, *Gynecol Oncol* 96 (1998): 103-108.
10. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era, a meta-analysis, *J Clin Oncol* 20 (2002): 1248-1259.
11. Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, Lichtenegger W.: The Tumor Bank Ovarian Cancer multicentric project *Zentralblatt für Gynäkologie*; 04, 2005 (Tumor Cell Metabolism, Targeted Therapy and Chemoprevention)

12. Mayer RJ, Berkowitz RS, Griffiths CT: Central nervous system involvement by ovarian carcinoma: a complication of prolonged survival with metastatic disease. *Cancer*. 1978 Feb;41(2):776-83.
13. Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A et al: Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol*. 1992 Oct;10(10):1553-60.
14. Kaminsky-Forrett M-C, Weber B, Controy T: Brain metastases from epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:366-71.
15. Barker GH, Orledge J, Wiltshaw E: Involvement of the central nervous system in patients with ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1981;88:690-694.
16. Kolomainen DF, Larkin James M.G, Badran M et al.: Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. (2002) 20:982-986.
17. Pecorelli S, Odicino F, Favalli G.: Ovarial cancer: best timing and applications of debulking surgery. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 3:141-4.
18. Sehouli J, Pietzner K, Harter P et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study. *Ann Oncol* (2010)
19. Cohen ZR, Suki D, Weinberg JS, Marmor E, Lang FF, Gershenson DM, et al. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol*. 2004 Feb;66(3):313-25.
20. Anupol N, Ghamande S, Odunsi K: Evaluation of prognostic factors and treatment modalities in ovarian cancer patients with brain metastases. *Gynecol Oncol*. 2002 Jun;85(3):487-92.
21. Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilas G et al; Brain metastases from epithelial ovarian cancer. *The Hellenic Cooperative*
22. Geisler JP, Geisler HE: Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995 May;57(2):246-9.
23. Larson DM, Copeland LJ, Moser RP, Malone JM, Gershenson DM, Wharton JT. Central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;68:746-50.
24. Deutsch M, Beck D, Manor D, Brandes J: Metastatic brain tumor following negative second look operation for ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;27:116-20.

25. Stein M, Steiner M, Klein B et al: Involvement of central nervous system by ovarian carcinoma. *Cancer* 1986;58:2066-19
26. Ross WM, Carmichael JA, Shelly WE: Advanced carcinoma of the ovary with central nervous system relapse. *Gynecol Oncol* 1988;30:398-406.
27. Hoffman JS, Pena YM: Central nervous lesions and advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1988;30:87-97.
28. Ziegler J, Gliedman P, Fass D, Beckman M, Neophytides A: Brain metastases from ovarian cancer. *J Neuro-Oncol* 1987;5:211-5.
29. de Metz CE, Starreveld AA, MacLean GD, Turner AR: Cerebral metastases from epithelial ovarian carcinoma. *Can Assoc Radiol J.* 1987 Sep;38(3):192-4.
30. Kuhn W, Jänicke F, Pache L, Hölscher M, Schattenmann G, Schmalfeldt B: Developments in the therapy of advanced FIGO III ovarian cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993 May;53(5):293-302.
31. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F: E.Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol.* 1996 Sep;62(3):360-5
32. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H: Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Aug;155(2):315-9.
33. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D: Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf der Basis der AGO-Leitlinien, 7. Auflage, Schattauer-Verlag (2002): 73-96.
34. Wiltshaw E, Raju KS, Dawson T: The role of cytoreductive surgery in advanced carcinoma of the ovary: an analysis of primary and second surgery. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 May;92(5):522-7.
35. Cormio G, Maneo A, Parma G, Pitelli MR, Miceli MD, bonnazi C: Central nervous system metastases in patients with ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1995;6:571-4.
36. Bruzzone M, Campora E, Chiara S et al; Cerebral metastases secondary to ovarian cancer: still an unusual event. *Gynecol Oncol.* 1993 Apr;49(1):37-40.
37. Kumar L, Barge S, Mahapatra AK et al; Central nervous system metastases from primary epithelial ovarian cancer. *Cancer Control.* 2003 May-Jun;10(3):244-53.
38. Le Roux PD, Berger MS, Elliot P, Tamimi H: Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer* 1991; 67:2194-9.

39. Omura GA, Brady MF, Homesley HD et al : .Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1138-50.
40. Ansell SM, Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, Moeken CM: Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer *Gynecol Oncol*. 1993 Aug;50(2):215-20.
41. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT et al: Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:798-804.
42. Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF.A: Prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28;85(7):944-52.
43. Chi DS, Hoskins WJ: Primary surgical management of ovarian cancer. *Methods Mol Med*. 2001;39:75-87.
44. Kikkawa F, Ino K, Nomura S et al: Prognostic factors of secondary ovarian carcinoma. *Oncology*. 2002;63(2):124-9.
45. Harter P, Hilpert F, Mahner S et al.:Prognostic factors for complete debulking in first- and second-line ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Dec;19 Suppl 2:S14-7.
46. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 03/2009: 1234–1244.
47. Dauplat J, Nieberg RK, Hacker NF: Central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987;60:2559-62.
48. Pietzner K, Oskay-Oezcelik G, El Khalfaoui K, Boehmer D, Lichtenegger W, Sehouli J: Brain metastases from epithelial ovarian cancer: overview and optimal management. *Anticancer Res*. 2009 Jul;29(7):2793-8.
49. Teckie S, Makker V, Tabar V et al: Predictors of Survival in Ovarian Cancer Brain Metastases. *NY.ASTRO 2011; Abstract 2568*.
50. Navarro-Martín A, Maitz A, Manders M, Ducharme E, Chen P, Grills I: Gamma Knife radiosurgery as a primary treatment option for solitary brain metastases from ovarian carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2009 May;11(5):326-8.
51. Corn BW, Greven KM, Randall ME, Wolfson AH, Kim RY: The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases.
52. Cooper KG, Kitchener HC, Parkin DE: Case report.Cerebral metastases from epithelial ovarian carcinoma treated with carboplatin . *Gynecol Oncol* 1994;55:318-2.

53. Piura B, Glezerman M, galper y, Segal S, Cohen Y: Brain meastases in epithelial ovarian carcinoma: two case reports. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;36:203-8.

54. Kaei Nasu, Toyomi Satoh, Shin Nishio, Yukutaka Nagai, Kimihiko Ito, Takeo Otsuki et al: Clinicopathologic features of brain metastases from gynecologic malignancies: A retrospective study of 139 cases. Gynecol Oncol 11/2012.

Webseiten:

Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland

2005/2006

Häufigkeiten und Trends

(http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28lr8Y/PDF/22aJOdYnmXV0l.pdf).

10. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Sehoul für die Überlassung des Themas und für seine uneingeschränkte Förderung. Seine Begeisterung für die medizinische Forschung gab mir die entscheidenden Impulse bei der Durchführung dieser Dissertationsarbeit.

Besonders die vielen Gespräche und die für mich wertvollen unzähligen Diskussionen zu wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Themen und die konsequente Lösungssuche habe ich sehr schätzen gelernt. Danke für Ihre Funktion als Lehrer und Mentor!

Außerdem möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Frauenklinik ganz herzlich für ihre Unterstützung danken.

Mein Dank geht außerdem an:

Dr. P. Harter: Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie Kliniken Essen Mitte

Prof. Dr. K. Münstedt: Frauenklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg

PD. Dr. S. Mahner: Frauenklinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf

Prof. Dr. A. Hasenburg: Frauenklinik des Universitätsklinikums Freiburg

Prof. P. Wimberger: Frauenklinik des Universitätsklinikums Essen

Ohne den Dank an die bereits erwähnten Personen schmälern zu wollen, gilt der größte Dank überhaupt meiner Familie. Erst die selbstlose Unterstützung von meinen Eltern und Geschwistern gab mir die Kraft und Energie für meine akademischen und nicht-akademischen Leistungen. Dafür und für Alles Danke!

11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Khalid El Khalfaoui, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitergebnisse von Patientinnen mit zerebralen Metastasen bei histologisch gesichertem Ovarialkarzinom selbst verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe“.

K. El-Khalfaoui

Datum Unterschrift

16.12.2012

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.