

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Verena Isabell Schotters

aus Mönchengladbach

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Sehouli
 2. Prof. Dr. med. W. Friedmann
 3. Prof. Dr. med. R. Chaoui

Datum der Promotion: 03. Juni 2012

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	1
<u>1 EINLEITUNG</u>	9
1.1 Das Ovarialkarzinom	9
1.1.1 Epidemiologie und Inzidenz des Ovarialkarzinoms	9
1.1.2 Ätiologie des Ovarialkarzinoms	9
1.1.3 Lokalisation und Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms	10
1.1.4 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms	11
1.1.5 Histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms	11
1.1.6 Symptomatik des Ovarialkarzinoms	11
1.1.7 Diagnostik des Ovarialkarzinoms	12
1.1.8 Therapie des Ovarialkarzinoms	12
1.1.8.1 Operative Therapie	12
1.1.8.2 Chemotherapie	13
1.1.9 Prognose des Ovarialkarzinoms	14
1.2 Ossäre Metastasen	15
1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels	15
1.2.2 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen	15
1.2.3 Ätiologie ossärer Metastasen	15
1.2.4 Lokalisation ossärer Metastasen	16
1.2.5 Symptomatik ossärer Metastasen	17
1.2.6 Diagnostik ossärer Metastasen	17
1.2.6.1 Bildgebung	17
1.2.6.1.1 Skelettszintigraphie	18
1.2.6.1.2 Nativröntgen	19
1.2.6.1.3 Computertomographie	20
1.2.6.1.4 Magnetresonanztomographie	21
1.2.6.2 Histologie	22
1.2.6.3 Laborparameter	22
1.2.7 Therapie ossärer Metastasen	22
1.2.7.1 Bisphosphonate	22
1.2.7.2 Radiotherapie	23

1.2.7.3 Operative Therapie	24
1.2.7.4 Analgetika	24
1.2.8 Prognose ossärer Metastasen.....	24
1.3 Ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms	25
1.3.1 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms	25
1.3.2 Ätiologie ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms.....	25
1.3.3 Lokalisation ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms.....	26
1.3.4 Symptomatik ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms	26
1.3.5 Diagnostik ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms	26
1.3.6 Therapie ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms	26
1.3.7 Prognose ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms.....	27
<u>2 ZIELSETZUNG</u>	<u>28</u>
<u>3 MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>29</u>
3.1 Materialien	29
3.1.1 Das Patientinnenkollektiv.....	29
3.1.2 Materialienaquise	29
3.2 Methoden.....	30
3.2.1 Festlegung des Datums eines Ereignisses	30
3.2.2 Festlegung des Ansprechens des Karzinoms.....	30
3.2.3 Erfassung allgemeiner Angaben.....	31
3.2.3.1 Identität.....	31
3.2.3.2 Menopausenstatus	31
3.2.3.3 Familiäre Häufung.....	31
3.2.3.4 Primarius	31
3.2.4 Kriterien und Definitionen zum Krankheitsverlauf.....	31
3.2.4.1 Primärerkrankung und Rezidiv	31
3.2.4.2 FIGO-Stadium	32
3.2.4.3 Histologischer Subtyp	32
3.2.4.4 Histopathologisches Grading	32
3.2.4.5 Lymphknotenbefall	32
3.2.4.6 Aszites	32
3.2.4.7 Fernmetastasen	33

3.2.4.8 Tumormarker CA-125	33
3.2.4.9 Operative Therapie	33
3.2.4.10 Chemotherapie.....	33
3.2.4.11 Platinsensitivität	34
3.2.5 Kriterien und Definitionen zu ossären Metastasen.....	34
3.2.5.1 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen	34
3.2.5.2 Lokalisation ossärer Metastasen.....	34
3.2.5.3 Symptomatik ossärer Metastasen	35
3.2.5.4 Diagnostik ossärer Metastasen	35
3.2.5.5 Spezifische Therapie ossärer Metastasen.....	36
3.2.5.6 Ansprechen ossärer Metastasen.....	36
3.2.5.7 Ossäre Metastasen und andere Fernmetastasen.....	36
3.2.6 Prognosekriterien.....	36
3.3 Statistik.....	37
<u>4 ERGEBNISSE</u>	<u>39</u>
4.1 Das Patientinnenkollektiv	39
4.1.1 Anzahl, Alter, Menopausenstatus.....	39
4.1.2 Familiäre Häufung.....	39
4.1.3 Primarius	40
4.2 Die Primärsituation	41
4.2.1 FIGO-Stadium bei Erstdiagnose	41
4.2.2 Histologischer Subtyp bei Erstdiagnose.....	42
4.2.3 Histopathologisches Grading bei Erstdiagnose.....	43
4.2.4 Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose	44
4.2.5 Aszites bei Erstdiagnose.....	44
4.2.6 Fernmetastasen bei Erstdiagnose.....	44
4.2.7 Tumormarker CA-125 bei Erstdiagnose	45
4.3 Die Primärtherapie.....	45
4.3.1 Primäroperation	45
4.3.2 Primäre adjuvante Chemotherapie	46
4.3.3 Ansprechen auf die primäre Therapie	46
4.4 Die Rezidivsituation	47

4.4.1 Rezidivhäufigkeit	47
4.4.2 Rezidivoperationen.....	48
4.4.3 Chemotherapien im Rezidiv	49
4.5 Ossäre Metastasen des EOC.....	51
4.5.1 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen	51
4.5.2 Lokalisation ossärer Metastasen.....	51
4.5.3 Symptomatik ossärer Metastasen	52
4.5.4 Diagnostik ossärer Metastasen	53
4.5.4.1 Diagnosezeitpunkt.....	53
4.5.4.2 Bildgebung	54
4.5.4.3 Histologie	55
4.5.4.4 Laborparameter	55
4.5.5 Spezifische Therapie ossärer Metastasen	55
4.5.5.1 Bisphosphonate	55
4.5.5.2 Radiotherapie.....	55
4.5.5.3 Operation	56
4.5.5.4 Analgetika	56
4.5.6 Ansprechen ossärer Metastasen auf die Therapie	56
4.5.6.1 Allgemeines Ansprechen.....	56
4.5.6.2 Ansprechen ossärer Metastasen im Vergleich zum Ansprechen anderer Tumormanifestationen auf eine Chemotherapie	57
4.5.7 Ossäre Metastasen und andere Fernmetastasen.....	58
4.5.7.1 Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.....	58
4.5.7.2 Fernmetastasen im gesamten Krankheitsverlauf.....	59
4.6 Prognose von Patientinnen mit ossären Metastasen des EOC	60
4.6.1 Kumulatives Überleben.....	60
4.6.2 Prognose nach Alter	62
4.6.3 Prognose nach Menopausenstatus	63
4.6.4 Prognose nach FIGO-Stadium.....	64
4.6.5 Prognose nach Grading	65
4.6.6 Prognose nach Tumorrest im Rahmen der Primäroperation	66
4.6.7 Prognose nach Platinsensitivität im 1. Rezidiv	67
4.6.8 Prognose nach Platinsensitivität zum Diagnosezeitpunkt ossärer Metastasen.....	68

4.6.9 Prognose nach zusätzlichen viszeralen Fernmetastasen.....	69
4.6.10 Prognose nach singulärer/multipler ossärer Metastasierung	70
4.6.11 Prognose nach Vorliegen zusätzlicher viszeraler Filiae neben ossären Metastasen ..	71
4.6.12 Prognose nach Zeitpunkt des Auftretens ossärer Metastasen im Krankheitsverlauf .	72
4.7 Festlegung zweier Patientinnengruppen „early onset“ und „late onset“	73
<u>5 DISKUSSION</u>	<u>76</u>
5.1 Deskriptive Analyse des Patientinnenkollektivs und der Krankheitsverläufe	76
5.2 Patientinnen der Gruppe „early onset“ versus Patientinnen der Gruppe „late onset“	86
5.3 Prognosekriterien von Patientinnen mit ossären Metastasen des EOC	87
<u>6 SCHLUSSFOLGERUNG</u>	<u>94</u>
<u>7 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>95</u>
<u>8 LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>98</u>
<u>9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</u>	<u>110</u>

1 Einleitung

1.1 Das Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Inzidenz des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste Genitalkarzinom der Frau (Husmann et al. 2010, Kaufmann et al. 2006). Unter den gynäkologischen Tumoren stellt das Ovarialkarzinom die häufigste Todesursache dar (Bookman 2005, Ferlay et al. 2007, Jemal et al. 2007). Im Jahre 2006 verstarben in Deutschland 5636 Frauen an den Folgen ihrer Erkrankung und für das Jahr 2010 werden 9960 Neuerkrankungen erwartet (Husmann et al. 2010). Die epithelialen Ovarialkarzinome sind mit 70-90% die bedeutsamste Gruppe unter den Malignomen des Ovars (Kaufmann et al. 2006). Der Altersgipfel liegt bei 55-60 Jahren (Fotopoulou et al. 2009).

1.1.2 Ätiologie des Ovarialkarzinoms

Bis heute ist die Entstehung des Ovarialkarzinoms nicht vollständig geklärt. Von den in der Literatur postulierten Hypothesen wird der Ovulationshypothese und der Gonadotropinhypothese besondere Bedeutung zugemessen:

Nach der Ovulationshypothese führen häufige Ovulationen regelmäßig zu einer Ruptur des Ovaryepithels. Die damit permanent einhergehenden Entzündungs- und Reparaturprozesse erleichtern die Entstehung spontaner Mutationen und somit die Entwicklung eines Karzinoms. Gestützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass eine Reduktion von Ovulationen durch Multiparität, Stillen oder die langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva zu einer Reduktion des Risikos für Ovarialkarzinome führt. Auch sind zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung des Ovarialkarzinoms bekannt, die mit einer ununterbrochenen Ovulation einhergehen. Hierzu zählen unter anderem eine frühe Menarche, späte Menopause, primäre Sterilität oder späte Erstgravidität (du Bois et al. 2009, Husmann et al. 2010, Landen et al. 2008). Keiner dieser Faktoren erhöht jedoch das Risiko über den Faktor 2-3 hinaus (Kaufmann et al. 2006). Im Widerspruch zur Ovulationshypothese steht die Beobachtung, dass Patientinnen mit PCO-Syndrom zwar weniger Ovulationen, aber dennoch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms haben. Ebenso spricht die Risikoreduktion durch Gabe von Gestagen-Pillen, welche nicht zur Anovulation führen, gegen diese Hypothese (du Bois et al. 2009).

Die Gonadotropinhypothese beruht darauf, dass FSH und LH am Ovar sowohl die Zellteilung als auch das Zellwachstum stimulieren (Landen et al. 2008). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass FSH und LH in vitro Mutationen begünstigen können. Gestützt wird die Gonadotropinhypothese durch die Beobachtung, dass Zustände, die mit erhöhten FSH- und LH-Konzentrationen einhergehen, wie zum Beispiel Infertilität und PCO-Syndrom, mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen eines Ovarialkarzinoms assoziiert sind. Gegen diese Hypothese spricht, dass die Gabe von Gonadotropinen im Rahmen der Infertilitätsbehandlung das Risiko für ein Ovarialkarzinom nicht erhöht (du Bois et al. 2009).

Auch wird von histopathologischer Seite schon länger ein Zusammenhang zwischen bestimmten Subtypen des Ovarialkarzinoms und der Endometriose vermutet. Das geschätzte Risiko der malignen Transformation einer Endometriose liegt bei etwa 1%, bei Endometriose des Ovars steigt es auf 2,5% an (Benoit et al. 2006). Seit den 90er Jahren hat sich der Begriff des endometrioseassoziierten Ovarialkarzinoms als eigenständige Entität herausgebildet. Es zeichnet sich durch ein niedrigeres FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, ein niedrigeres Erkrankungsalter und eine höhere Überlebensrate aus (Erzen et al. 2001, Ulrich et al. 2003).

In den letzten Jahren sind mit der Entdeckung genetischer Prädispositionen weitere Hypothesen in die Diskussion gelangt, die wesentlich mit gestörten DNA-Reparaturmechanismen assoziiert sind (du Bois et al. 2009). Zwischen 10-15% der Ovarialkarzinome sind hereditär bedingt, beruhen also auf einer genetischen Disposition (Baker et al. 1994, Simon et al. 2009). Zwei heute bekannte Genveränderungen (BRCA 1 und 2) steigern das Erkrankungsrisiko deutlich, spielen aber nur bei einem kleinen Teil der betroffenen Frauen eine Rolle. Weitere genetische Faktoren sind Gegenstand der Forschung.

1.1.3 Lokalisation und Ausbreitungsmuster des Ovarialkarzinoms

Nach einem lange begrenzten lokalen Wachstum breiten sich nach Durchbruch an die Ovaroberfläche maligne Zellen über die Peritonealflüssigkeit intraabdominal aus. Diese Zellen implantieren sich vor allem in anatomisch günstigen Spalträumen wie im Douglas'schen Raum und subdiaphragmal (Lichtenegger et al. 1998, Puls et al. 1996). Etwa 85-91% der Ovarialkarzinome manifestieren sich auf diese Weise im Peritoneum oder Mesenterium des Beckens und Abdomens (Chang et al. 2006, Hess et al. 2006). Das Ovarialkarzinom akzeptiert aufgrund seiner geringen Invasivität lange Zeit die Organgrenzen. Meist ist selbst in fortgeschrittenen Stadien nur die Serosa der intraabdominalen Organe befallen. Die meisten

Patientinnen versterben aufgrund ihrer intraabdominalen Metastasen durch Obstruktion des Darmes (Brufman et al. 1978, Dauplat et al. 1987, Julian et al. 1974).

Lymphogen erfolgt die Metastasierung über das Ligamentum infundibulopelvicum zu den retroperitonealen (paraaortalen) Lymphknoten entlang der Aorta und Vena cava und über das Ligamentum latum sowie die Parametrien zur Beckenwand mit Befall der iliakalen, hypogastrischen und obturatorischen (pelvinen) Lymphknoten. Insgesamt ist in 50-79% der Fälle ein Lymphknotenbefall nachzuweisen (Bergman 1966, Dvoretzky et al. 1988, Julian et al. 1974, Rose et al. 1989).

Eine hämatogene Metastasierung ist selten und Zeichen eines fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes (Dauplat et al. 1987, Dvoretzky et al. 1988). Am häufigsten ist das Leberparenchym befallen, gefolgt von Pleura und Lunge (Bergman 1966, Cormio et al. 2003, Dauplat et al. 1987, Dvoretzky et al. 1989, Julian et al. 1974, Rose et al. 1989). Metastasen des Knochens sind äußerst selten, besonders bei einem epithelialen Ovarialkarzinom (Abdul-Karim et al. 1990, Cormio et al. 2003).

1.1.4 Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

Maligne Ovarialtumoren lassen sich nach der TNM-Klassifikation der UICC (Kaufmann et al. 2006) und nach dem Vorschlag der FIGO einteilen (Scully 1999). Beide basieren auf klinisch-präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histologischen und zytopathologischen Befunden.

1.1.5 Histologische Einteilung des Ovarialkarzinoms

Entsprechend der WHO-Klassifikation von 1999 werden sämtliche Ovarialtumoren histologisch in epitheliale Tumoren, Keimstrang-Stroma-Tumoren und Keimzelltumoren unterteilt (Scully 1999). Das Ovarialkarzinom ist ein maligner Tumor epithelialen Ursprungs. Unterschieden werden seröse, muzinöse, endometrioide und klarzellige Karzinome (Scully 1999).

1.1.6 Symptomatik des Ovarialkarzinoms

Frühsymptome des Ovarialkarzinoms sind selten. Gelegentlich werden Zyklusanomalien oder postmenopausale Blutungsstörungen beobachtet. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien sind abdominale Schmerzen sowie Zunahme des Bauchumfanges die häufigsten

Symptome. Typisch sind auch gastrointestinale Beschwerden mit Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Müdigkeit (Kaufmann et al. 2006).

1.1.7 Diagnostik des Ovarialkarzinoms

Ein generelles Screening oder sichere Früherkennungsmethoden existieren für das Ovarialkarzinom nicht (Kaufmann et al. 2006, Sehouli et al. 2003). Der prädiktive Wert und die Spezifität des Tumormarkers CA-125 sind im Rahmen von Screeninguntersuchungen sehr gering (Buys et al. 2005, Koch 1992, von Schlippe et al. 2000). Er reagiert oft unspezifisch und kann bei Endometriose, entzündlichen Erkrankungen des inneren Genitales, Pankreatitis, Peritonitis, Leberzirrhose, Uterus myomatosus und in der Schwangerschaft ebenfalls erhöht sein (Marechal et al. 1989). Des Weiteren ist nur in 50% der frühen Ovarialkarzinome ein CA-125-Anstieg zu beobachten (Marechal et al. 1989). Meist lässt sich durch den Transvaginalschall der Verdacht auf ein Ovarialmalignom soweit erhärten, dass eine Operation indiziert wird. Als präoperatives Staging wird ein Röntgen des Thorax und eine Abdomensonographie zum Erkennen von Fernmetastasen (FM) empfohlen, bei Metastasenverdacht gegebenenfalls auch eine Computertomographie des Thorax und/oder Abdomens.

1.1.8 Therapie des Ovarialkarzinoms

1.1.8.1 Operative Therapie

Die operative Therapie in den frühen FIGO-Stadien I-IIA beinhaltet: Längs-Laparotomie, Peritonealzytologie, Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, Hysterektomie, Salpingo-Oophorektomie beidseits, mindestens infracolische Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphonodektomie beidseits bis Höhe der Venae renales, Appendektomie (bei muzinösem oder intraoperativ unklarem Tumortypus), Entnahme von Peritonealbiopsien (Harnblase, Douglas'scher Raum, paracolische Rinne, Zwerchfell) sowie die Entfernung aller makroskopisch auffälligen Areale (Sehouli et al. 2010b, Sehouli et al. 2009a).

In den FIGO-Stadien IIB-IV ist das Ziel eine komplette Tumoresektion, da der postoperative Tumorstadium für die Patientin den entscheidenden Prognosefaktor darstellt (Bristow et al. 2002, Brun et al. 2000, Schmalfeldt et al. 2007). Er ist definiert als der Durchmesser des größten in situ verbliebenen Tumorherdes. Die hierzu erforderlichen operativen Maßnahmen beinhalten die oben genannten Schritte, wobei die infragastrische Omentektomie mit Beurteilung der Bursa omentalis obligat ist. Die Entfernung des Genitales sollte durch den retroperitonealen Zugang

erfolgen, hierdurch ist im gleichen Schritt die Resektion von tumorbefallenem Blasen- und Douglasperitoneum möglich. Um makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen, können Splenektomie, Teilresektionen von Pancreas, Leber und Darm sowie eine Zwerchfeldeperitonealisierung nötig werden. Eine Tumorreduktion <1cm kann in 50-85% der von gynäko-onkologischen Experten operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erreicht werden (Bristow et al. 2002, Fotopoulou et al. 2010b). Bei Befall großer Teile der Dünndarmwand oder ausgeprägtem Befall des Mesenteriums sind der Radikalität jedoch Grenzen gesetzt.

Der Stellenwert der Rezidivchirurgie bei einem Ovarialkarzinom lässt sich nicht durch prospektive Studiendaten mit hohem Evidenzniveau belegen, retrospektive Daten sprechen für den klinischen Nutzen. Patientinnen mit langem rezidivfreien Intervall, lokalisiertem Tumor und gutem Allgemeinzustand, bei denen eine Tumorfreiheit zu erreichen scheint, profitieren wahrscheinlich von einer Rezidivoperation (Harter et al. 2006, Schmalfeldt et al. 2006, Sehouli et al. 2010b).

1.1.8.2 Chemotherapie

Patientinnen im FIGO-Stadium IA, G1 benötigen keine adjuvante Chemotherapie. Für das Stadium FIGO IB, G1 ist der Nutzen ebenfalls nicht belegt. Alle Patientinnen bis zum Stadium FIGO IIA benötigen eine Chemotherapie über drei bis sechs Zyklen, hierdurch kann sowohl eine Risikominimierung bezüglich eines Rezidivs wie auch eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate erreicht werden (Covens et al. 2002). In den FIGO-Stadien IIB-IV besteht der weithin akzeptierte Standard aus sechs Zyklen Carboplatin AUC5/Paclitaxel 175mg/qm q21d (Harter et al. 2006). Bisher kann jedoch nur bei 15-20% der Patientinnen eine Langzeitremission nach Chemotherapie erreicht werden (Kelland 2005).

Für die Auswahl der Chemotherapie im Falle eines Ovarialkarzinom-Rezidivs ist die Platinsensitivität entscheidend. Liegen zwischen Beendigung der Primärtherapie und Auftreten eines Rezidivs mehr als sechs Monate, so spricht man von einem „platinsensiblen Ovarialkarzinom“, dieses sollte erneut mit Platin in Kombination mit Paclitaxel, Gemcitabin oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx) behandelt werden (Dizon et al. 2002, Pfisterer et al. 2006). Tritt ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung einer platinhaltigen primären Chemotherapie auf, spricht man von „Platinresistenz“. Es sollte mit einer nicht platinhaltigen Monochemotherapie behandelt werden, wobei die höchste Effektivität für

Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Trabectedin und Paclitaxel (bei nicht Taxanvorbehandelten Patientinnen) nachgewiesen wurde (Gordon et al. 2001, Langmar et al. 2006, Mutch et al. 2007, Sehouli et al. 2009c, Sehouli et al. 2009b, Sessa et al. 2010, Sharma et al. 2009).

Bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen in der platinresistenten Situation stellt die endokrine Therapie eine weitere Option dar. Die Ansprechraten sind mit unter 20% zwar schlechter als die der Chemotherapie, aber das Nebenwirkungsprofil ist deutlich geringer (Kristensen et al. 2008). Zur Verfügung stehen Tamoxifen, Gestagene, Antiandrogene und GnRH-Analoga (du Bois et al. 2002, Williams 2001).

1.1.9 Prognose des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom hat insgesamt eine schlechte Prognose. Für die hohe Mortalitätsrate sind die Abwesenheit von Frühsymptomen und der Mangel an spezifischen und sensitiven Screeningverfahren verantwortlich. Trotz einer Verlängerung der durchschnittlichen Überlebenszeit in den letzten Jahren um 12-20 Monate liegt die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) für alle Stadien bei 35-49% (Bookman 2005, Ferlay et al. 2007, Heintz et al. 2006). Mehr als 75% der Frauen befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im FIGO-Stadium III oder IV (Bookman 2005, Heintz et al. 2006, Lichtenegger et al. 1998, Sehouli et al. 2004, Sehouli et al. 2003). Wird jedoch das Ovarialkarzinom in einem frühen Stadium erkannt, haben die Patientinnen eine hohe Chance auf Kurabilität, und zwar 90% im FIGO-Stadium I und 80% im FIGO-Stadium II (Heintz et al. 2006, Husmann et al. 2010). Die Relevanz anderer Prognosefaktoren ist insbesondere vom Stadium der Erkrankung abhängig. So ist im FIGO-Stadium III-IV die Größe des postoperativ verbliebenen Tumorrestes der weitaus stärkste unabhängige Prognosefaktor für die progressionsfreie Zeit und das Gesamtüberleben (Bristow et al. 2002, Sehouli et al. 2009a). In den frühen FIGO-Stadien I-II spielt er hingegen eine untergeordnete Rolle, da in aller Regel makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Hier stellt das histopathologische Grading den stärksten prognostischen Faktor dar (Shimizu et al. 1998). Ein weiterer prognostischer Faktor ist die Platinsensitivität beziehungsweise Platinresistenz des Ovarialkarzinoms. So ist das platinresistente Karzinom verbunden mit einer ungünstigeren Prognose und hohen Mortalitätsraten (Bookman 2005).

1.2 Ossäre Metastasen

1.2.1 Physiologie und Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels

Knochengewebe ist eine hoch spezialisierte Form von Bindegewebe, das durch trajektorielle Bauweise eine ausgeprägte Rigidität mit einem hohen Grad an Elastizität vereint (Horowitz et al. 2001, Manolagas 2000). Das menschliche Skelett wird aufgrund periodischer, kontinuierlicher Umbauprozesse etwa alle zehn Jahre komplett erneuert. Dieses so genannte „Remodeling“ erfolgt durch Resorption von altem Knochen durch Osteoklasten und Ersatz durch neuen Knochen an derselben Stelle durch Osteoblasten. Die Knochenhomöostase wird gewährleistet durch die streng gekoppelte, koordinierte Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten, so dass im Normalfall der Nettoeffekt von Resorption und Formation stets Null bleibt (Horowitz et al. 2001, Manolagas 2000).

In den Kapiteln 1.2.2 bis 1.2.8 werden nun zunächst Angaben zu ossären Metastasen im Allgemeinen, also unabhängig vom Primärtumor gemacht, im Anschluss befasst sich das Kapitel 1.3 mit ossären Metastasen des Ovarialkarzinoms.

1.2.2 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen

Das Skelettsystem ist nach Lunge, Leber und Lymphknoten der vierthäufigste Ort einer Metastasierung (Possinger 2002). Das Auftreten von ossären Metastasen (OM) ist Ausdruck der hämatogenen Streuung des Primärtumors und erfolgt somit meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf (Bertz et al. 2006). Durch erhebliche Fortschritte in der Therapie vieler Primärtumoren hat sich die Überlebenszeit der Patienten deutlich verlängert. Dies hat vermutlich zur Folge, dass auch die Inzidenz von Skelettmetastasen steigen wird und diese somit ganz entscheidend an Bedeutung gewinnen werden (Bertz et al. 2006). Ossäre Metastasen treten bei 13-33% aller Karzinome auf, Autopsiestudien konnten zeigen, dass 30-90% der Tumorpatienten im finalen Stadium Wirbelkörpermetastasen aufweisen (Sciubba et al. 2006). Dies deutet darauf hin, dass ossäre Metastasen in ihrer tatsächlichen Inzidenz vermutlich deutlich unterschätzt werden (Durr et al. 1998).

1.2.3 Ätiologie ossärer Metastasen

Im Rahmen der Karzinogenese werden normale Zellen durch genetische Veränderungen maligne, indem sie zunächst ungehemmt proliferieren und zunehmend invasive Eigenschaften entwickeln. Bedeutend für die hämatogene Ausbreitung von Tumorzellen ist deren Fähigkeit,

sich an Basalmembranen gesunder Gefäße anzuhaften und diese enzymatisch zu zerstören (Mundy et al. 1995). Die so in den Blutstrom gelangten malignen Zellen werden meist durch zirkulierende Antikörper unter Komplementeinfluss zerstört. Gelingt die Abtötung nicht vollständig, können sich die Zellen an sekundären Orten ansiedeln und dadurch Metastasen bilden (Rubin et al. 1995). Die Metastasenlokalisierung richtet sich hierbei nach dem Transportweg der entarteten Zelle (Rieden 1988). Nach der „Seed and Soil“-Theorie von Paget besteht die Einzigartigkeit des Knochens im Vergleich zu anderen Zielorganen in seiner zellulären und morphologischen Struktur (Paget 1989, Ribatti et al. 2006, Virk et al. 2007). Nach einer physiologischen osteoklastischen Knochenresorption im Zuge des Remodeling-Prozesses verbleiben verschiedene aus der Knochematrix freigesetzte Wachstumsfaktoren in den Knochenmarkshöhlen und dienen den malignen Zellen als essentielle Nährstoffe. Auch trägt die spezielle Umgebung in den Sinusoiden des Knochenmarks – charakterisiert durch enge Fenestrae zwischen den Gefäßendothelzellen und der fehlenden Basalmembran – sowie die langsame Strömungsgeschwindigkeit des Blutes zur Ablagerung von zirkulierenden Tumorzellen bei (Carter 1985, De Bruyn 1981, Havens et al. 2006). Es werden zwei Formen der ossären Metastasierung unterschieden:

Bei der osteolytischen Form der Knochenmetastasierung kommt es durch Freisetzung von Osteoklasten-stimulierenden Faktoren aus der Tumorzelle zu einer Anzahlerhöhung und übermäßigen Aktivierung von Osteoklasten und somit zur Zerstörung des gesunden Knochens. Sie überwiegt bei den meisten Tumorerkrankungen (Possinger 2002). Die zweite Form wird als osteoblastische Knochenmetastasierung bezeichnet. Sie macht 15% der ossären Filiae aus (Cumming et al. 1990). Hierbei stimulieren aus den Tumorzellen freigesetzte Faktoren wie zum Beispiel parathyroid hormone-related protein (PTHrP) die Osteoblastenaktivität und führen so zu einer überschießenden Knochenneubildung. Beide Formen können auch kombiniert als gemischt osteolytisch-osteoblastische Metastasen auftreten.

1.2.4 Lokalisation ossärer Metastasen

Als der häufigste Ort der Ausbreitung für Skelettmastasen – unabhängig vom Primarius – gilt das axiale Skelett mit Schwerpunkt in der unteren Brust- und Lendenwirbelsäule, gefolgt von Rippen und Beckenknochen. Die stammnahen Extremitätenknochen sind ebenfalls häufig betroffen, des Weiteren Scapula und knöcherner Schädel. Andere Lokalisationen sind möglich, aber selten (Baize et al. 2009, Even-Sapir et al. 1993, Link et al. 1995, Liu et al. 2010).

1.2.5 Symptomatik ossärer Metastasen

Das diagnostisch führende Symptom ossärer Metastasen ist der Schmerz, der auf eine meist klinisch stumme Initialphase folgt (Liu et al. 2010). Er wird häufig als tief bohrend, schlecht lokalisierbar und sich auch in Ruhe nicht bessernd beschrieben. Ist das Periost mit betroffen, kann ein neurogener Schmerz hinzukommen (Sciubba et al. 2006). In einigen Fällen wird eine ossäre Metastasierung erst durch eine pathologische Fraktur symptomatisch (Papac 1994). Häufig sind Rippen- oder Wirbelkörperfrakturen. Letztere können dann neurologische Ausfallerscheinungen – bedingt durch eine Rückenmarks- oder Nervenwurzelkompression – bis hin zur Querschnittssymptomatik zur Folge haben. Etwa 25% der ossären Metastasen sind asymptomatisch (Clain 1965, Liu et al. 2010, Mettler et al. 1982). Ursächlich für die meisten krankheitsassoziierten Beschwerden und Komplikationen scheint die pathologische Aktivitätssteigerung der Osteoklasten zu sein (Coleman 2008, Dunstan et al. 2007).

1.2.6 Diagnostik ossärer Metastasen

1.2.6.1 Bildgebung

Für die Routinediagnostik ossärer Metastasen stehen das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Skelettszintigraphie als bildgebende Modalitäten zur Verfügung, die je nach klinischer Fragestellung einzeln oder kombiniert zur Anwendung kommen können. Neuere Untersuchungsmethoden wie Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gewinnen aufgrund ihrer hohen Sensitivität (SPECT: 87-92%; PET: 99%) und Spezifität (SPECT: 91-93%; PET: 97%) zunehmend an Bedeutung, sind jedoch noch nicht flächendeckend verfügbar (Ben-Haim et al. 2009, Strobel 2009).

1.2.6.1.1 Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie ist ein funktionell bildgebendes Verfahren, welches durch Verabreichung einer mit Technetium-99m markierten osteotropen Phosphonatverbindung den Knochenumbau anhand der Osteoblastenaktivität darstellt (Possinger 2002). Als Screeningmethode für eine ossäre Metastasierung ist sie das Mittel der Wahl (Bushnell et al. 1995). Sie ist hoch sensitiv (90%) jedoch mit 40-70% wenig spezifisch. Die Skelettszintigraphie erlaubt eine Beurteilung des gesamten Skelettsystems und macht Metastasen 3-25 Monate vor dem konventionellen Röntgen sichtbar (Body 1992, Gold et al. 1990, Karkavitsas 1988, Rieden 1988).

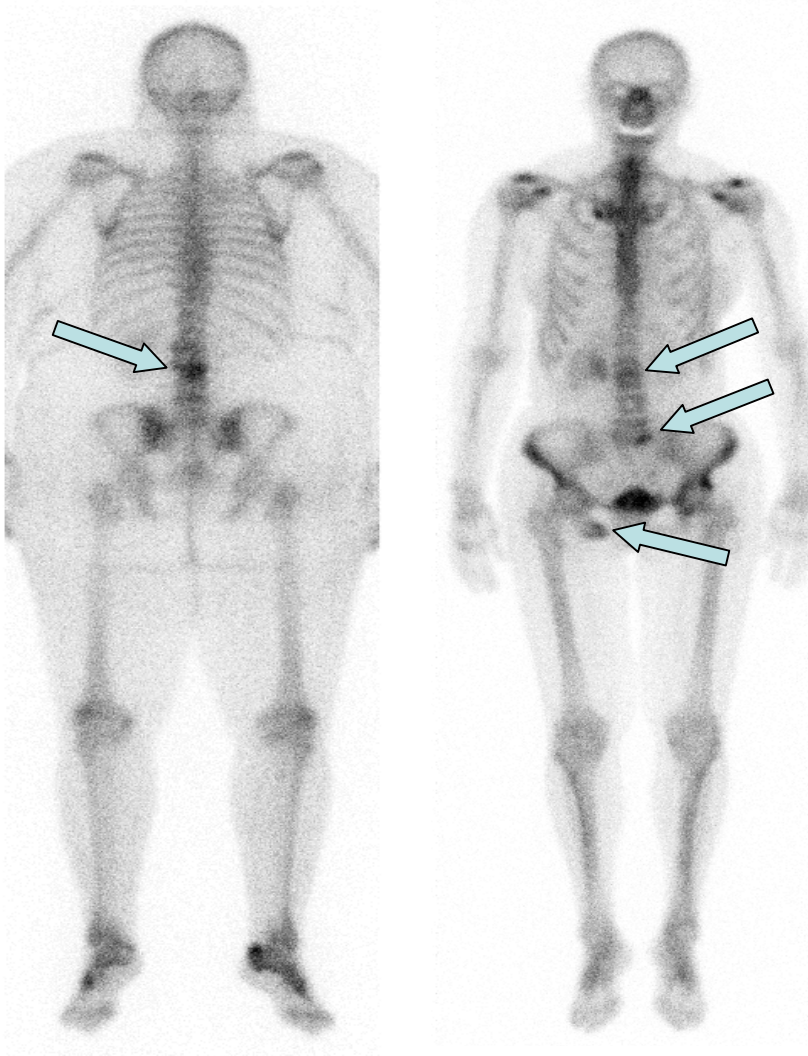


Abb.1.1: Knochenmetastasen zweier Patientinnen unseres Kollektivs im Skelettszintigramm:

Links: 54-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom und singulärer ossärer Metastase im LWK 3.

Rechts: 65-jährige Patientin mit Ovarialkarzinom und ossären Metastasen im Bereich des LWK 2/3, LWK 5, S1 sowie im Tuber ischiadicum rechts

1.2.6.1.2 Nativröntgen

Die Diagnose von ossären Metastasen ist in dieser Technik meist erst bei fortgeschrittenem Befall möglich, da die Läsionen erst spät sichtbar werden (Soderlund 1996, Yamaguchi et al. 1996). Schätzungen zufolge müssen zwischen 30% bis über 50% des Knochens demineralisiert sein, um eine Metastase im Röntgenbild sichtbar werden zu lassen, die Anzahl falsch-negativer Befunde ist aus diesem Grunde hoch (Bachman et al. 1940, Dotan 2008). Die Sensitivität der konventionellen Röntgenaufnahme wird mit 12-50% angegeben (Link et al. 1995, Reikeras et al. 1988, Yamaguchi et al. 1996).

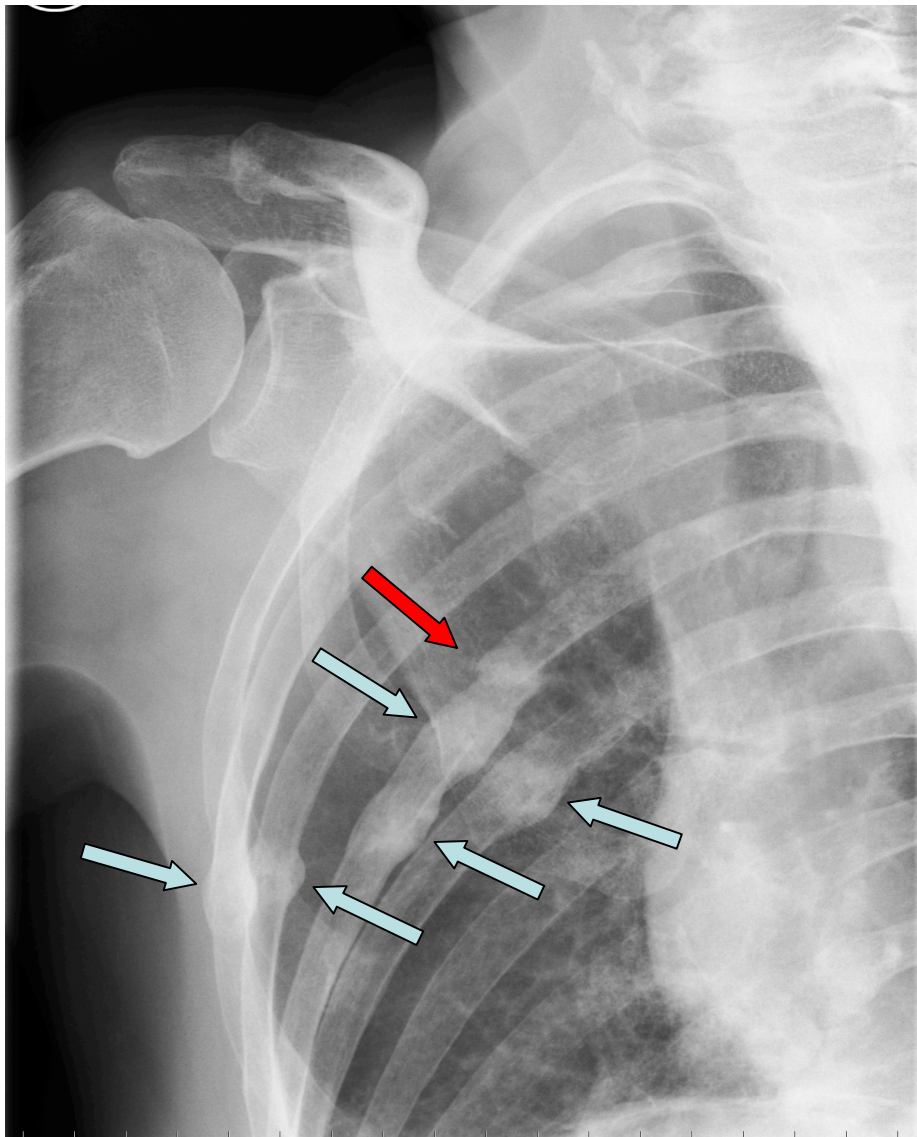


Abb. 1.2: multiple osteoblastische Knochenmetastasen (blaue Pfeile) mit pathologischer Fraktur (roter Pfeil) im konventionellen Röntgenbild bei einer 70-jährigen Patientin mit Tubenkarzinom

1.2.6.1.3 Computertomographie

Der definitive Beweis einer destruierenden Knochenläsion lässt sich häufig erst mittels Computertomographie führen, zum Beispiel wenn bei positivem Skelettszintigramm das Nativröntgen unauffällig erscheint (Muindi et al. 1983). Wenn Knochenmark durch Tumor ersetzt wird, lässt sich dort eine höhere Absorption der Röntgenstrahlung im Kontrast zum betroffenen Mark beobachten. Das CT bietet anhand von hochqualifizierten Bildern eine dreidimensionale Information, die aber meist auf einen bestimmten Körperabschnitt beschränkt ist. Aus diesem Grunde ist es weniger zum Screening geeignet, ermöglicht jedoch wegen seiner dem konventionellen Röntgen weit überlegenen Dichtediskrimination die frühzeitige Identifizierung von Knochenmetastasen (Hricak et al. 2007).

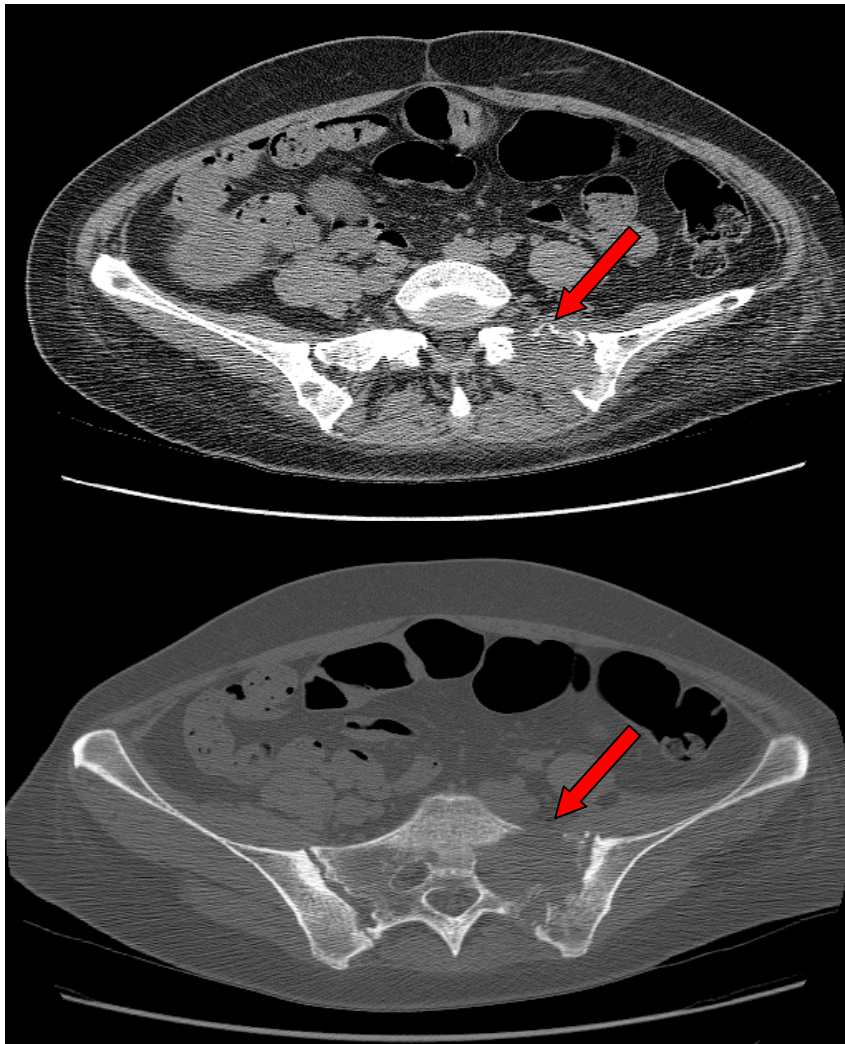


Abb. 1.3: Computertomographische Darstellung einer osteolytischen Metastase der Massa lateralis des Os sacrum links bei einer 36-jährigen Patientin mit primärem Peritonealkarzinom.

Oben: Darstellung im Knochenfenster

Unten: Darstellung im Weichteilfenster

1.2.6.1.4 Magnetresonanztomographie

Auch dieses Verfahren ist sehr gut geeignet, ossäre Läsionen zu diagnostizieren. Im Gegensatz zum CT erlaubt das MRT in saggitalen Schnitten große Bereiche des Skelettes zu begutachten. Da der Knochen in einer T1-gewichteten Sequenzierung eine signalarme Intensität, Knochenmarksfett hingegen eine signalreiche Intensität aufweist, spiegeln Knochenmetastasen, die ein reduziertes Signal produzieren, den Ersatz des Markfettes empfindlich wider. So ermöglicht das MRT eine frühe Erkennung von ossären Metastasen (Hricak et al. 2007). Die Sensitivität wird mit 91-100% angegeben (Steinborn et al. 2000, Yamaguchi et al. 1996).



Abb.1.4: Magnetresonanztomographie der in Abb. 1.3 dargestellten osteolytischen Metastase der Massa lateralis des Os sacrum bei einer 36-jährigen Patientin mit Tubenkarzinom

1.2.6.2 Histologie

Die histologische Sicherung einer ossären Metastasierung mittels Feinnadelaspiration, Stanzbiopsie oder offener Biopsie ist im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren eine invasive Maßnahme. Sie geht zudem mit einer gewissen Zahl falsch-negativer Befunde einher und hat daher in der Routinediagnostik ossärer Metastasen nur einen begrenzten Stellenwert (Pavlakis et al. 2006).

1.2.6.3 Laborparameter

Laborchemische Hinweise vor allem auf osteolytische Knochenmetastasen können erhöhte Spiegel von Kalzium im Urin oder Blutserum sein, da durch den tumorbedingten Knochenabbau vermehrt Kalzium aus dem Knochen freigesetzt wird. So lässt sich bei etwa 20-40% der Patientinnen mit fortgeschrittener Malignomerkkrankung eine Hyperkalzämie nachweisen (Coleman 2002a). Auch lassen sich bei osteoklastischen Metastasen verschiedene Abbauprodukte der Knochenmatrix wie Kollagen Typ I in Blut und Urin bestimmen.

Charakteristisch für osteoblastische Knochenmetastasen kann eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase im Serum sein. Dieses von Osteoblasten gebildete Enzym bewirkt die Einlagerung von Kalzium in die Knochenmatrix. Ein weiterer Marker für einen gesteigerten Knochenaufbau ist eine erhöhte Konzentration von Osteokalzin, ein ebenfalls von Osteoblasten gebildetes Kalzium-bindendes Protein (Seregni et al. 2001).

1.2.7 Therapie ossärer Metastasen

In den meisten Fällen erfolgt die Therapie ossärer Metastasen unter palliativen Gesichtspunkten. Es kommen systemische und lokale Konzepte in Betracht. Die systemische Therapie richtet sich nach der Therapie des jeweiligen Primarius. An für ossäre Metastasen spezifischen Therapiekonzepten werden angewandt:

1.2.7.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind stabile Analoga des Pyrophosphats, bei denen der Sauerstoff der P-O-P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird (Rodan et al. 1996). Die einzelnen Bisphosphonate unterscheiden sich durch zwei Seitenketten. Die R1-Seitenkette, die bei der Mehrzahl der gängigen Bisphosphonate aus einer Hydroxylgruppe besteht, bestimmt die Affinität zum Festphasenkalziumphosphat an der Knochenoberfläche. Die R2-Seitenkette ist hingegen ausschlaggebend für die antiresorptive Aktivität. Bei den neueren Bisphosphonaten, den so

genannten Aminobisphosphonaten, kann durch den Einbau einer primären Aminogruppe gegenüber einer reinen Alkylseitenkette die antiresorptive Aktivität deutlich gesteigert werden. Die derzeit wirksamsten Verbindungen weisen heterozyklische Seitenketten auf (Widler et al. 2002). Bisphosphonate sind sowohl zum Auflösen ektoper Kalzifikationen als auch zur Hemmung überschießender Knochenresorption befähigt und normalisieren den Kalziumspiegel im Serum. Schon Arbeiten in den 70er Jahren konnten zeigen, dass Bisphosphonate zu einer Normalisierung des Knochenstoffwechsels führen, auch wenn keine Heilung erreicht wird (Fleisch et al. 1969). Bei onkologischen Patienten verzögern neuere Bisphosphonate wie zum Beispiel Zoledronat nicht nur die Bildung von Knochenmetastasen, sie hemmen des Weiteren die Tumorzellproliferation und die Tumorzelladhäsion an die Knochensubstanz, induzieren die Apoptose von Tumorzellen, unterdrücken die Neovaskularisierung und steigern die Immunantwort durch Aktivierung zytotoxischer gamma/delta-T-Zellen (Coleman 2002a, Galvez-Munoz et al. 2010, Mystakidou et al. 2005). Aktuelle klinische Studien zeigen, dass durch neoadjuvante Gabe von Bisphosphonaten, zum Beispiel bei Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom, sogar eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden kann (Galvez-Munoz et al. 2010).

1.2.7.2 Radiotherapie

Indikationen für eine Radiotherapie sind Schmerzen, neurologische Ausfallerscheinungen, sowie drohende oder bereits stattgehabte pathologische Frakturen. Auch nach einer chirurgischen Intervention, insbesondere bei nicht vollständig resezierten Tumorbereichen kann eine Nachbestrahlung indiziert sein (Wannenmacher et al. 1992). Ziele sind die Schmerzreduktion, Stabilisierung und die Rekalzifizierung des Knochens. Eine Schmerzreduktion wird durch die Reduzierung der Tumormasse und zytotoxische Effekte auf Schmerzmediatoren-produzierende Zellen erreicht. Nach der Bestrahlung werden Tumorzellen zunächst durch proliferierendes Bindegewebe ersetzt. Dies führt zu einer Aggregation von Kollagenfasern, die den Knochen mineralisieren und schließlich durch das Heranreifen von vollwertigem Knochengewebe stabilisieren. Diese Rekalzifizierung beginnt im Durchschnitt 2,7 Monate nach Therapieende, kann aber bis zwölf Monate später einsetzen und wird in 2/3 der Fälle erreicht (Rieden 1988). Bei der Verabreichung palliativer Strahlendosen sind die zu erwartenden Nebenwirkungen gering (Kuttig 1983).

1.2.7.3 Operative Therapie

Eine operative Intervention kann bei instabilen pathologischen Frakturen oder zur prophylaktischen Stabilisierung frakturgefährdeter osteolytischer Skelettmetastasen indiziert sein (Durr et al. 1998, Wirth et al. 1998). Zielsetzung ist eine funktionstüchtige und nach Möglichkeit schmerzfreie und belastbare Extremität oder Wirbelsäule. In der Regel hat die operative Therapie ossärer Metastasen einen palliativen Charakter. Entscheidend ist die individuelle Indikationsstellung unter kritischer Abwägung des Risikos und der Schwere des Eingriffes gegenüber dem zu erwartenden Gewinn für den Patienten in dessen Krankheitssituation (Durr et al. 1998).

1.2.7.4 Analgetika

Zur Erhaltung der Lebensqualität von Patienten mit ossären Metastasen ist eine adäquate Schmerztherapie äußerst wichtig (Brown et al. 2005, Coleman 2008). Diese richtet sich im Allgemeinen nach dem WHO-Stufenschema zur Schmerztherapie. Zur Behandlung des ossären Metastasenschmerzes haben sich periphere Analgetika bewährt, die bei nachlassender Wirksamkeit oder zu geringer Wirkung rasch durch Opiate ersetzt werden können.

1.2.8 Prognose ossärer Metastasen

Das Auftreten von Skelettmetastasen ist Ausdruck der hämatogenen Streuung des Primärtumors und somit ein prognostisch ungünstiger Faktor, da das Krankheitsstadium in der Regel zu diesem Zeitpunkt bereits weit fortgeschritten ist. Die mittlere Überlebenszeit ab dem Auftreten ossärer Filiae unterschiedlicher Primärtumoren wird in der Literatur mit 9-14 Monaten angegeben (Clain 1965, Liu et al. 2010). Eine weitere Studie ergab eine 5-JÜR von 11% nach Diagnose ossärer Metastasen (Durr et al. 1998). Allerdings ist die Prognose abhängig vom Primarius. Ossäre Filiae eines Prostatakarzinoms haben zum Beispiel mit einem mittleren Überleben ab Erstdiagnose ossärer Metastasen (ED OM) von 34,9 Monaten eine deutlich bessere Prognose als die eines hepatozellulären Karzinoms mit einem mittleren Überleben von 4,6 Monaten ab ED OM (Liu et al. 2010).

1.3 Ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms

1.3.1 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms sind ausgesprochen selten. Demzufolge ist die Literatur zu diesem Thema nur in sehr begrenztem Ausmaß vorhanden. Von 1949 bis heute wurden in 32 Publikationen bei 4068 Patientinnen mit Ovarialkarzinom nur in 140 Fällen (3,4%) ossäre Metastasen beschrieben. Bei lediglich 40 Frauen (1,0%) wurden diese ante mortem entdeckt. In den sieben größten Autopsiestudien, in denen Angaben über ossäre Metastasen eines Ovarialkarzinoms gemacht werden, ergibt sich eine mittlere Inzidenz von 10,3% (Abdul-Karim et al. 1990, Bergman 1966, Dvoretzky et al. 1988, Guth et al. 2007, Julian et al. 1974, Reed et al. 2000, Rose et al. 1989).

In klinischen Studien liegt die mittlere Inzidenz ossärer Metastasen bei nur 1,1% (Brufman et al. 1978, Chen et al. 2009, Cheng et al. 2009, Clain 1965, Cormio et al. 2003, Dinh et al. 1996, Harbert et al. 1982, Hess et al. 2006, Karkavitsas 1988, Kumar et al. 1992, Mettler et al. 1982, Riggs et al. 1966, Sood et al. 1999, Tiwari et al. 2007). Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass etwa 90% der ossären Metastasen eines Ovarialkarzinoms „klinisch stumm“ sind, und somit die tatsächliche Inzidenz höher ist, als die in klinischen Studien angegebene.

Die in der Literatur beschriebenen Zeiträume zwischen Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms und dem Auftreten ossärer Filiae liegt zwischen null und 96 Monaten (Abdul-Karim et al. 1990, Brufman et al. 1978, Cormio et al. 2003, Dauplat et al. 1987, Kumar et al. 1992, Mettler et al. 1982, Sher-Ahmed et al. 2002). In seltenen Fällen kann eine ossäre Metastasierung das erste Zeichen eines Ovarialkarzinoms sein (Chen et al. 2009, Kingston et al. 2001, Mettler et al. 1982, Turan et al. 1990).

1.3.2 Ätiologie ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Ossäre Metastasen sind fast ausschließlich Zeichen einer hämatogenen Streuung des Ovarialkarzinoms. Im Falle einer Metastasierung im Bereich des Sternums und der Rippen wäre auch eine lymphogene Streuung über den Ductus thoracicus und die parasternalen Lymphknoten denkbar (Noguchi et al. 1994). Es handelt sich meist um osteolytische (Abdul-Karim et al. 1990, Brufman et al. 1978, Dinh et al. 1996, Kumar et al. 1992, Mettler et al. 1982), selten um osteoblastische Metastasen (Dinh et al. 1996, Mettler et al. 1982).

1.3.3 Lokalisation ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Die häufigsten Lokalisationen ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms sind – analog zum Verteilungsmuster bei anderen Primärtumoren – Wirbelkörper, Sternum und Rippen, gefolgt vom knöchernen Becken, Schädelknochen und stammnahen Extremitätenknochen (Abdul-Karim et al. 1990, Bergman 1966, Brufman et al. 1978, Dauplat et al. 1987, Dinh et al. 1996, Kumar et al. 1992, Mettler et al. 1982, Noguchi et al. 1994, Park et al. 2003, Pavlakis et al. 2006, Turan et al. 1990). Es existieren aber auch Berichte über eine Metastase im proximalen Teil des mittleren Phalanx (Turan et al. 1990). Über eine singuläre Metastasierung wird in acht Fällen berichtet (Baize et al. 2009, Brufman et al. 1978, Kingston et al. 2001, Pavlakis et al. 2006, Petty et al. 2002, Sansom et al. 1999, Tiwari et al. 2007, Turan et al. 1990). Angaben über multiple ossäre Metastasen liegen in neun Fällen vor (Chang et al. 2006, Chen et al. 2009, Dinh et al. 1996, Kumar et al. 1992, Noguchi et al. 1994, Sher-Ahmed et al. 2002).

1.3.4 Symptomatik ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Das in der Literatur am häufigsten genannte Symptom ossärer Metastasen eines Ovarialkarzinoms ist der Schmerz. Über pathologische Frakturen wird in vier Fällen berichtet (Chen et al. 2009, Kumar et al. 1992, Sansom et al. 1999, Turan et al. 1990), einmal werden neurologische Ausfälle beschrieben (Petty et al. 2002). In drei Fällen blieben die ossären Metastasen asymptomatisch (Dauplat et al. 1987, Dinh et al. 1996, Noguchi et al. 1994). Die Symptome ossärer Metastasen eines Ovarialkarzinoms entsprechen somit den Symptomen ossärer Metastasen anderer Primärtumoren.

1.3.5 Diagnostik ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Wie auch bei der Diagnostik ossärer Metastasen anderer Primärtumoren (Punkt 1.2.6) kommen hauptsächlich bildgebende Verfahren wie CT, MRT, Skelettszintigraphie und konventionelles Röntgen zum Einsatz. Immer mehr Bedeutung gewinnen neuere Untersuchungsmethoden wie die SPECT und die PET, welche jedoch noch nicht in jeder Einrichtung verfügbar sind und somit bisher nicht zur Routinediagnostik herangezogen werden können.

1.3.6 Therapie ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Auch die Therapieoptionen entsprechen denen bei ossären Metastasen anderer Primärtumoren. In der Literatur über ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms ließen sich bei 13 Autoren Angaben über therapeutische Maßnahmen finden. Am häufigsten wurde eine Bestrahlung kombiniert mit einer Chemotherapie durchgeführt (Brufman et al. 1978, Chang et al. 2006, Dinh et al. 1996,

Kingston et al. 2001, Kumar et al. 1992, Pavlakis et al. 2006, Petty et al. 2002, Sansom et al. 1999, Tiwari et al. 2007). Bei drei Patientinnen wurde der befallene Knochen reseziert beziehungsweise amputiert (Noguchi et al. 1994, Sher-Ahmed et al. 2002, Turan et al. 1990). In einigen Fällen ließ sich durch die Therapie eine stabile Erkrankungssituation erreichen (Brufman et al. 1978, Kumar et al. 1992, Pavlakis et al. 2006, Tiwari et al. 2007), bei anderen Patientinnen verlief die Erkrankung trotz Therapie rasch progredient (Dinh et al. 1996, Eisenhauer et al. 2009, Kingston et al. 2001, Petty et al. 2002).

1.3.7 Prognose ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms

Aussagen über die Prognose ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms sind bisher aufgrund der nur begrenzt vorhandenen Literatur nur eingeschränkt möglich. Die mittlere Überlebenszeit nach Erstdiagnose ossärer Metastasen wird in vier klinischen Studien mit 8,2 Monaten angegeben (Abdul-Karim et al. 1990, Dauplat et al. 1987, Kumar et al. 1992, Pavlakis et al. 2006).

2 Zielsetzung

Ossäre Metastasen als Zeichen einer hämatogenen Streuung sind bei Ovarial- Tuben- oder Peritonealkarzinomen (EOC) ausgesprochen selten. Aus diesem Grunde sind Informationen über Patientinnen mit ossären Metastasen dieser Karzinome bezüglich Lokalisation, Symptomatik und vor allem bezüglich der prognostischen Relevanz extrem limitiert.

Man vermutet, dass ossäre Metastasen aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens von Karzinompatienten durch verbesserte Therapiemethoden zunehmend an Bedeutung gewinnen werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, das bisher größte in der Literatur existierende Kollektiv von Patientinnen mit EOC und ossären Metastasen retrospektiv zu analysieren.

Zu diesem Zweck sollen das Patientinnenkollektiv, die Primärsituationen und Krankheitsverläufe, Symptome ossärer Metastasen, erfolgte Therapien, das Ansprechen der verschiedenen Tumormanifestationen auch im Vergleich mit dem Ansprechen der ossären Metastasen sowie das Auftreten weiterer viszeraler Fernmetastasen beschrieben werden und mit den Angaben in der allgemeinen Literatur über Ovarialkarzinome verglichen werden.

Die Analyse der Krankheitsverläufe unter besonderer Berücksichtigung des Diagnosezeitpunktes ossärer Filiae sowie die Analyse des Outcomes des Kollektivs sollen zum Ziel haben, Aussagen zur prognostischen Bedeutung einer ossären Metastasierung bei Patientinnen mit EOC zu treffen.

Des Weiteren soll das Tumorbefallmuster von ossären Metastasen eines EOC – mit besonderem Hinblick auf Screeningmöglichkeiten in der üblichen bildgebenden Diagnostik – beschrieben werden. Es soll geprüft werden, ob es möglich ist, die hohe Dunkelziffer ossärer Metastasen zu senken und durch eine frühere Diagnostik und somit einen früheren Therapiebeginn die Morbidität ossärer Metastasen zu beeinflussen.

3 Material und Methoden

3.1 Materialien

3.1.1 Das Patientinnenkollektiv

Von 1717 Patientinnen, welche aufgrund eines Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder Peritonealkarzinoms in den Jahren 2004 bis 2009 an der Universitätsklinik Charité Campus Virchow-Klinikum, Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte in Berlin behandelt wurden, sollten die Patientinnen mit ossären Metastasen untersucht werden. Die Patientinnen wurden mit Hilfe der Datenbank „SAP-ERP Enterprise Resource Planning“ Version 7.1 (Copyright 2010 SAP AG) unter Eingabe des ICD-10-Codes für Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder Peritonealkarzinom (C56, C57.0, C57.8) und Knochenmetastase (C79.5) detektiert. Es wurden 72 Patientinnen mit dieser Diagnosekombination identifiziert. Bei 26 Patientinnen wurde nach Akteneinsicht die Diagnose eines Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder Peritonealkarzinoms mit ossärer Metastasierung verifiziert. In allen 26 Fällen wurde die klinische Diagnose des Primärtumors histologisch gesichert. Da nur in wenigen Fällen eine histologische Sicherung der ossären Metastasen erfolgte, wurde die Sicherung der Diagnose ossärer Metastasen durch bildgebende Verfahren zugelassen.

3.1.2 Materialienaquise

Operationsberichte, histopathologische Befunde, Arztbriefe und alle weiteren relevanten Befunde wie zum Beispiel Laborparameter und radiologische Berichte wurden über die verschiedenen Datenbanken „SAP-ERP Enterprise Resource Planning“ Version 7.1 (Copyright 2010 SAP AG), „OpDIS OP- und Anästhesiemanagement“ Version 9.0.1.0. (Copyright 1992-2009 c.a.r.u.s. Hamburgische Medizinsysteme GmbH), „MedVision II“ Version 3.44 (Copyright 1992-2008 Universitätsklinikum Charité, Berlin MedVision AG Unna) und „DOCconcept“ Version 10.4 (Copyright 2010 DOCexpert) eingesehen. Zur Datengewinnung wurden zusätzlich Unterlagen des Krankenhausarchivs, des Archivs der Tumornachsorge des Europäischen Kompetenzzentrums für Eierstockkrebs (EKZE) sowie des Archivlagers Siemensstadt herangezogen. Extern erhobene Befunde wurden aus den jeweiligen Krankenhäusern und Arztpraxen angefordert.

Es wurde eine Literaturrecherche aus dem PubMed-Datenbestand von 1949 bis 2010 durchgeführt und die Daten vor dem Hintergrund bisher veröffentlichter Studienergebnisse ausgewertet. Die wichtigsten Stichwörter waren hierbei: „ovarian cancer“, „bone metastasis“, „osseous metastases“. Des Weiteren wurden aus den Literaturverzeichnissen der gesichteten Studien entsprechende relevante Veröffentlichungen mit einbezogen. Da sich nur wenige Veröffentlichungen mit dem Thema der ossären Metastasierung des Ovarialkarzinoms beschäftigen, wurden zusätzlich Studien herangezogen, welche sich entweder mit Fernmetastasen des Ovarialkarzinoms befassen oder sich auf ossäre Metastasen unterschiedlicher Primärtumoren beziehen.

3.2 Methoden

3.2.1 Festlegung des Datums eines Ereignisses

Es wurde der Tag, der Monat und das Jahr eines Ereignisses berücksichtigt. Sollten sich keine genauen Data bestehend aus Tag, Monat und Jahreszahl bezüglich eines Ereignisses gewinnen lassen, wurde bei Kenntnis des Monats das Datum auf den 01. Tag des entsprechenden Monats festgelegt. War lediglich das Jahr eines Ereignisses bekannt, so wurde als Datum der 01. Januar des entsprechenden Jahres definiert.

3.2.2 Festlegung des Ansprechens des Karzinoms

Zur Beschreibung des Ansprechens zum Beispiel eines intraabdominalen Rezidivs auf eine verabreichte Chemotherapie wurden die „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ (RECIST-Kriterien) angewandt (Eisenhauer et al. 2009, Therasse et al. 2000). Hierbei beschreibt der Begriff „Complete Response“ (CR) das vollständige Verschwinden aller Läsionen sowie einen normalisierten Tumormarker. Bei einem „Partial Response“ (PR) reduzieren sich alle vorhandenen Tumorherde um mindestens 30%, verschwinden jedoch nicht komplett. Sind nach Abschluss der Therapie die Befunde größenkonstant geblieben und keine neuen Läsionen aufgetreten, so spricht man von einem „Stable Disease“ (SD). Nehmen unter der Therapie die Tumorherde an Größe und/oder Anzahl zu, handelt es sich um einen „Progressive Disease“ (PD). Hierbei ist der zeitliche Abstand, zum Beispiel zwischen zwei Bildgebungen, welcher zu den oben genannten Einschätzungen führt, in den RECIST-Kriterien nicht definiert.

Zusätzlich verwendeten wir den an die RECIST-Kriterien angelehnten Begriff des „Mixed Response“ (MR), hier sind manche Herde nach Abschluss der Therapie größer geworden oder

neu aufgetreten, andere wurden kleiner oder waren nicht mehr nachweisbar. Zur besseren Vergleichbarkeit wandten wir diese Kriterien – auch wenn dies in den RECIST-Kriterien nicht vorgesehen ist – ebenfalls zur Beurteilung der veränderten Größe ossärer Metastasen an.

3.2.3 Erfassung allgemeiner Angaben

3.2.3.1 Identität

Erfasst wurde Vor- und Nachname der Patientinnen, die Postanschrift nebst Telefonnummer sowie das Geburts- und Sterbedatum. In der statistischen Auswertung wurden die Daten anonymisiert. Um auch bei der Beschreibung einzelner Kasus eine Anonymisierung zu gewährleisten, wurde jeder Patientin eine individuelle Zahl zwischen 1 und 26 zugeordnet.

3.2.3.2 Menopausenstatus

Bis auf zwei Fälle konnte der Menopausenstatus einwandfrei zugeordnet werden. In diesen Fällen wurde prämenopausal definiert als ein Alter unter 55 Jahren und postmenopausal als ein Alter über 55 Jahren.

3.2.3.3 Familiäre Häufung

Jede Angabe bezüglich eines Ovarial- oder Mammakarzinoms bei Angehörigen einer Patientin wurde erfasst, unabhängig vom Verwandtschaftsgrad.

3.2.3.4 Primarius

Es wurde zwischen Peritonealkarzinom, Ovarialkarzinom und Tubenkarzinom unterschieden. Bei der Auswertung der Daten wurde der unterschiedliche Primarius nicht berücksichtigt und zur besseren Veranschaulichung der histologischen Homogenität der Gruppe wurden die Primärdiagnosen „Ovarialkarzinom“ „Peritonealkarzinom“ und „Tubenkarzinom“ unter dem Begriff „Epithelial Ovarian Cancer“ (EOC) zusammen gefasst.

3.2.4 Kriterien und Definitionen zum Krankheitsverlauf

3.2.4.1 Primärerkrankung und Rezidiv

Der Krankheitsverlauf der Patientinnen wurde in Primärerkrankung und Rezidive unterteilt. Als Primärerkrankung wurde die Zeit von Erstdiagnose bis Abschluss der Primärtherapie bezeichnet. Der Beginn eines Rezidivs wurde entweder mit einer Zunahme oder Neuauftreten von intraabdominalen Tumorabsiedelungen oder Fernmetastasen in der Bildgebung definiert, in manchen Fällen wurde er mit dem Anstieg des Tumormarkers CA-125 festgelegt. Bei fehlenden

Daten wurde als Rezidivbeginn das Datum des Beginns einer neuen Chemotherapie gewählt. Das Ende eines Rezidivs wurde mit der Beendigung der Therapie, meist einer Chemotherapie, oder mit dem Beginn eines neuen Rezidivs festgelegt.

3.2.4.2 FIGO-Stadium

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgte nach der Einteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), welche sich in vier Subkategorien unterteilt (Scully 1999). Wenn möglich wurde das Stadium anhand des histopathologischen Befundes sowie des Operationsberichtes festgelegt, in manchen Fällen konnte nur auf Arztbriefe zurückgegriffen werden.

3.2.4.3 Histologischer Subtyp

Die histologische Einteilung der Karzinome erfolgte nach den Richtlinien der World Health Organization (WHO) in serös-papillär, muzinös, klarzellig und endometrioid (Scully 1999). In einigen Fällen konnte nur die Information „Adenokarzinom“ gewonnen werden.

3.2.4.4 Histopathologisches Grading

Das Grading des Tumors wurde aus den histopathologischen Befunden und Arztbriefen übernommen. Hierbei gilt G1 als hoch differenziert, G2 als mäßig differenziert und G3 als undifferenziert. Wurde das Grading mit „G1-2“ oder „G2-3“ festgelegt, wurden die Karzinome in dieser Arbeit als G2 beziehungsweise G3 eingestuft.

3.2.4.5 Lymphknotenbefall

Es wurde die Anzahl der entfernten und befallenen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten gesondert erfasst. Falls spezifische Angaben vorlagen, wurden zu den pelvinen Lymphknoten die Nodi lymphatici (Nll.) iliaci communes, Nll. iliaci externi und interni, die Lymphknoten in der Fossa obturatoria bds. sowie die Nll. interiliaci gezählt. Als paraaortale Lymphknoten wurden die Nll. paraaortales, Nll. interaortocavales, Nll. mesenterici superiores et inferiores, Nll. bifurcatio aortae, Nll. paracavales und Nll. infrarenales gewertet.

3.2.4.6 Aszites

Die Information über das Vorhandensein von Aszites wurde anhand von CT-Befunden, Ultraschall- oder Operationsberichten gewonnen und qualitativ erfasst, die Menge wurde nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Rezidive wurde das Vorhandensein von Aszites als intraabdominales Rezidiv gewertet.

3.2.4.7 Fernmetastasen

Bei der Erhebung der einzelnen Patientendaten wurden zunächst Fernmetastasen jeglicher Lokalisation registriert. Im Ergebnisteil wurden jedoch neben ossären Metastasen nur Lebermetastasen (LM), pulmonale Metastasen (PM) und zerebrale Metastasen (CM) berücksichtigt. Nur sicher parenchymatöse Läsionen der Leber oder Lunge ohne Verbindung zur Leberkapsel oder der Pleura wurden als Fernmetastase gewertet. Auch hier reichte eine eindeutige Bildgebung zur Diagnosesicherung aus. Es wurde das Datum der Erstdiagnose der Fernmetastasen, der Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, in dem sie auftraten und die Platinsensitivität zu diesem Zeitpunkt sowie das Ansprechen der Metastasen auf die verabreichten Chemotherapien beurteilt.

3.2.4.8 Tumormarker CA-125

Der Tumormarker CA-125 wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC (ED EOC) sowie bei jedem Rezidiv erfasst. Als pathologisch galt ein Wert >35 U/ml (Bhosale et al. 2010).

3.2.4.9 Operative Therapie

Anhand der Operationsberichte, Arztbriefe und histopathologischen Befunde wurden die Primäreingriffe mit den einzelnen Operationsschritten dokumentiert. Als Primäreingriffe wurden alle operativen Eingriffe bezeichnet, die im Rahmen der Erstdiagnose eines EOC stattfanden. Zur Einschätzung des postoperativen Tumorrestes wurden bevorzugt die Operationsberichte herangezogen. Maßgeblich war der Durchmesser des größten in situ verbliebenen Herdes. Es wurde klinisch unterschieden zwischen makroskopischer Tumorfreiheit, einem Tumorrest <1 cm oder einem Tumorrest >1 cm. Der Begriff „R2 bei M1“ beschreibt das Vorhandensein von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation.

Des Weiteren wurde erfasst, ob und in welchem Rezidiv eine Operation erfolgte und unter welchen Gesichtspunkten operiert wurde, d.h. ob das Ziel in der maximalen Tumorreduktion, oder palliativ in der Behebung eines mechanischen Ileus lag. Einzelne Operationsschritte wurden detailliert erfasst, und der verbliebene Tumorrest dokumentiert.

3.2.4.10 Chemotherapie

Die primäre adjuvante Chemotherapie sowie die Chemotherapien im Rezidivfall wurden mit Substanzkombination, Dosierung und Zyklusanzahl sowie Therapiebeginn und Therapieende erfasst. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wurde – falls nicht konkret angegeben – anhand

des weiteren Krankheitsverlaufes nach den unter Punkt 3.2.2 beschriebenen RECIST-Kriterien retrospektiv festgelegt. Zum einen wurde hierbei das allgemeine Ansprechen des Tumors (jeweils definiert als Complete Response, Partial Response, Mixed Response, Stable Disease und Progressive Disease) beurteilt, zum anderen wurde anhand von Bildgebungen das Ansprechen der einzelnen Fernmetastasen bewertet.

3.2.4.11 Platinsensitivität

Lag zwischen dem Abschluss der vorangegangenen Therapie und dem Neuauftreten von Symptomen ein Zeitraum von mehr als sechs Monaten, so wurde das Rezidiv als platinsensibel eingestuft, bei einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten wurde von Platinresistenz gesprochen. Des Weiteren wurde der Begriff „platinnaiv“ verwendet, dies betraf Patientinnen, die im Rahmen der Primärerkrankung keine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Der Begriff „platinsensibel, dann kein Platin erhalten“ betraf Patientinnen, bei denen trotz Platinsensitivität keine platinhaltige Chemotherapie verabreicht werden konnte, zum Beispiel aufgrund allergischer Reaktionen.

3.2.5 Kriterien und Definitionen zu ossären Metastasen

3.2.5.1 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen

Bezüglich der ossären Metastasen wurde der Zeitpunkt des Auftretens anhand des Datums erfasst. Zusätzlich wurde das Auftreten ossärer Metastasen in Bezug auf den Erkrankungszeitpunkt dokumentiert, d.h. ob ossäre Metastasen im Rahmen der Primärerkrankung auftraten, oder in welchem Rezidiv die Diagnose gestellt wurde.

3.2.5.2 Lokalisation ossärer Metastasen

Die Lokalisationen der ossären Metastasen wurden zunächst einzeln erfasst, und dann zu größeren Gruppen zusammengefasst. Diese waren:

- Schädel
- Halswirbelsäule (HWS)
- Rippen/Sternum
- Brustwirbelsäule (BWS)
- Lendenwirbelsäule (LWS)
- Becken/Os sacrum
- Extremitäten

Bezüglich der Lokalisation wurde ein besonderes Augenmerk auf das prozentuale Vorhandensein ossärer Metastasen im CT-Abdomen-Fenster gelegt. Dieses wurde definiert als die knöchernen Strukturen, welche in einem Abdomen-CT üblicherweise mit erfasst werden. Es handelt sich hierbei um die Wirbelsäule ab BWK 8 abwärts bis einschließlich des Os sacrum und des knöchernen Beckens. Ein Augenmerk wurde darauf gelegt, ob es sich um eine singuläre oder multiple Metastasierung handelte, wobei multipel ab zwei Herden definiert wurde. Es wurde unterschieden zwischen einer Infiltration des Knochens per continuitatem durch den unmittelbar anliegenden Tumor (n=2) und einer distanten, hämatogenen Fernmetastasierung in den Knochen.

3.2.5.3 Symptomatik ossärer Metastasen

Sämtliche in den Patientenakten dokumentierte Beschwerden und erhobenen Befunde, welche mit einer ossären Metastasierung in Zusammenhang standen, wurden retrospektiv erfasst. Um die generelle Einschränkung durch ossäre Metastasen und den Leidensdruck der Patientinnen einschätzen zu können, wurden Angaben über eingeschränkte Mobilität, Analgesieschemata, durchgeführte Schmerzkonsile und traumatologische Konsile erfasst. Bezüglich der Analgesie wurde die Gabe von Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) als Zeichen für eine ossäre Schmerzursache gewertet.

3.2.5.4 Diagnostik ossärer Metastasen

Es wurde die Darstellbarkeit ossärer Metastasen durch verschiedene bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Skelettszintigraphie und konventionelles Röntgen dokumentiert und gegeneinander verglichen. Eine ossäre Metastase galt als gesichert, wenn der befundende Radiologe sich schriftlich zweifelsfrei festlegen konnte und/oder wenn die Diagnose durch andere bildgebende Verfahren oder durch ein identisches Verfahren im Intervall bestätigt werden konnte. Als „falsch negativ“ wurde die Bildgebung bezeichnet, bei der eine durch eine andere Bildgebung sicher vorhandene ossäre Metastase nicht darstellbar war. Als „fraglich positiv“ wurde eine Bildgebung bezeichnet, bei der aufgrund eines suspekten, aber nicht sicher diagnostizierbaren Befundes eine weitere Abklärung empfohlen wurde.

Laborchemisch wurde die Alkalische Phosphatase im Serum (Einheit: U/l, Normwert: 35-104) und das Kalzium im Serum (Einheit: mmol/l, Normwert: 2,15-2,65) bei Erstdiagnose der ossären Metastasen erfasst. Zusätzlich wurde der letzte eruierebare Wert dokumentiert.

3.2.5.5 Spezifische Therapie ossärer Metastasen

Erfasst wurden therapeutische Interventionen wie Operationen oder Radiotherapie sowie die Gabe von Bisphosphonaten. Die verabreichte Analgesie wurde nach dem WHO-Stufenplan in Stufe I-III eingeteilt. Stufe I beinhaltet Nicht-Opioide-Analgetika, Stufe II schwache Opioide und Stufe III starke Opioide. Ob NSAR verabreicht wurden, wurde gesondert dokumentiert.

3.2.5.6 Ansprechen ossärer Metastasen

Das Ansprechen ossärer Metastasen wurde zum einen nach jeder durchgeführten Therapie erfasst, zum anderen wurde das Gesamtansprechen im Krankheitsverlauf beschrieben. Hierbei wurden wieder die Termini Complete Response, Partial Response, Mixed Response, Stable Disease und Progressive Disease verwandt und diese entweder anhand von Bildgebungen oder Angaben über Beschwerdezu- beziehungsweise Abnahme festgelegt.

3.2.5.7 Ossäre Metastasen und andere Fernmetastasen

Zum einen wurde in dieser Arbeit rein deskriptiv das Auftreten und Verhalten von ossären Metastasen, Lebermetastasen, pulmonalen Metastasen und zerebralen Metastasen dokumentiert. Zum anderen wurde das Auftreten zusätzlicher Fernmetastasen neben bestehenden ossären Metastasen unter prognostischen Gesichtspunkten analysiert.

3.2.6 Prognosekriterien

Als mittleres Gesamtüberleben oder Gesamtüberlebenszeit wurde die Zeit zwischen dem Tag der Erstdiagnose des EOC und dem Todestag der Patientin in Tagen berechnet. Für die Umrechnung in Monate wurde dieser Wert durch 30 dividiert, für die Umrechnung in Jahre durch 365.

Mittlere Überlebenszeiten sind Zeiten, die zwischen einem bestimmten Ereignis und dem Todesdatum einer Patientin liegen. Sie wurden analog zum mittleren Gesamtüberleben zunächst in Tagen erfasst und dann in Monate oder Jahre umgerechnet. Als Synonym für die mittlere Überlebenszeit wird der Begriff mittleres Überleben verwandt. Bei der statistischen Berechnung von mittlerem Gesamtüberleben und mittleren Überlebenszeiten wurden die drei bei Abschluss dieser Arbeit noch lebenden Patientinnen des Kollektivs nicht berücksichtigt. Das mediane Follow-Up dieser drei Patientinnen vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes beträgt 74,4 Monate (Range 15,7-182,4 Monate). Das mediane Follow-Up vom Zeitpunkt der Erstdiagnose ossärer Metastasen bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes beträgt 62,7 Monate (Range 11,2-160,0).

Um zum Beispiel Informationen über den prognostischen Wert einer ossären Metastasierung des EOC zu erlangen, wurden das mittlere Gesamtüberleben ab ED EOC sowie mittlere Überlebenszeiten bei verschiedenen Konstellationen berechnet. Zum Beispiel wurde die mittlere Überlebenszeit bei frühem Auftreten einer ossären Metastasierung mit der mittleren Überlebenszeit bei spätem Auftreten ossärer Metastasen im Krankheitsverlauf verglichen.

3.3 Statistik

Die Erfassung der Patientendaten und die Erstellung von Grafiken und Tabellen erfolgte mit „Microsoft Office Excel“ Version 2003 (Copyright 1985-2003 Microsoft Corporation). Zur statistischen Auswertung der Daten wurde darüber hinaus die Statistiksoftware „Statistical Package for the Social Science“ (SPSS) Version 18.0.0 2009 (Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting) eingesetzt. Nach dem Import in das Programm SPSS wurden die Daten zunächst auf inhaltliche Konsistenz geprüft. Insbesondere galt es dabei auf eine korrekte Codierung und die Vergabe eindeutiger Wertelabels zu achten.

Die Auswertung der Daten erfolgte in drei Schritten. Zunächst wurden mittels univariater deskriptiver Verfahren Häufigkeiten dargestellt sowie Mediane und Mittelwerte berechnet. Zudem wurden mittels Kreuztabellen statistische Zusammenhänge zwischen maximal zwei Variablen untersucht.

In einem zweiten Schritt wurde unter Verwendung entsprechender Testverfahren überprüft, ob sich insbesondere hinsichtlich der Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Merkmalsausprägungen statistisch signifikante Unterschiede nachweisen ließen. Da einige parametrische Testverfahren voraussetzen, dass die untersuchten Daten in der Grundgesamtheit normalverteilt sind, wurde zunächst der Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest genutzt, um zu prüfen, ob diese Annahme beibehalten werden kann. Dies war für alle abhängigen Untersuchungsvariablen der Fall. Daher konnte anschließend mittels T-Test für zwei unabhängige Stichproben überprüft werden, ob sich signifikante Mittelwertsunterschiede nachweisen ließen. Im Fall einer unabhängigen Variabel mit drei Ausprägungen wurden die Mittelwertspaare durch einen Scheffé-Test (im Anschluss an eine einfaktorielles Varianzanalyse) verglichen. Waren beide Merkmale nominalskaliert wurde die stochastische Unabhängigkeit durch den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ($p=0,01-0,05$) für signifikante und bei 1% ($p\leq 0,01$) für hoch signifikante Ergebnisse festgelegt.

Aufgrund der geringen Fallzahl muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Resultate der Signifikanztests im Rahmen der vorliegenden Untersuchung mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Schließlich wurde als spezielle Methode die Überlebensanalyse oder Überlebenszeitanalyse verwendet. Hierbei wird die Zeit bis zur Mortalität zwischen zwei oder mehr Gruppen verglichen, um die Auswirkung bestimmter Gruppenmerkmale auf den Verlauf zu untersuchen. Um die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Zeitverlauf darzustellen wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Bei diesen Berechnungen wurden die drei noch lebenden Patientinnen nicht mit einbezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientinnenkollektiv

4.1.1 Anzahl, Alter, Menopausenstatus

In dieser Arbeit wurden insgesamt 26 Patientinnen mit EOC und ossären Metastasen betrachtet. Das mittlere Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 47,6 Jahren, der Median bei 54,0 Jahren. Die jüngste Patientin unseres Kollektivs war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 19 Jahre alt, die älteste 63 Jahre. Elf Patientinnen (42,3%) waren prämenopausal, 15 (57,7%) postmenopausal.

4.1.2 Familiäre Häufung

Bei vier Patientinnen (15,4%) unseres Kollektivs lag eine familiäre Häufung vor. Bei einer Patientin war die Großmutter an einem Mammakarzinom erkrankt, bei einer weiteren hatte eine Tante ein Mammakarzinom. Bei den zwei anderen Patientinnen war in einem Falle die Mutter, in dem anderen Fall die Tante an einem Mammakarzinom erkrankt.

4.1.3 Primarius

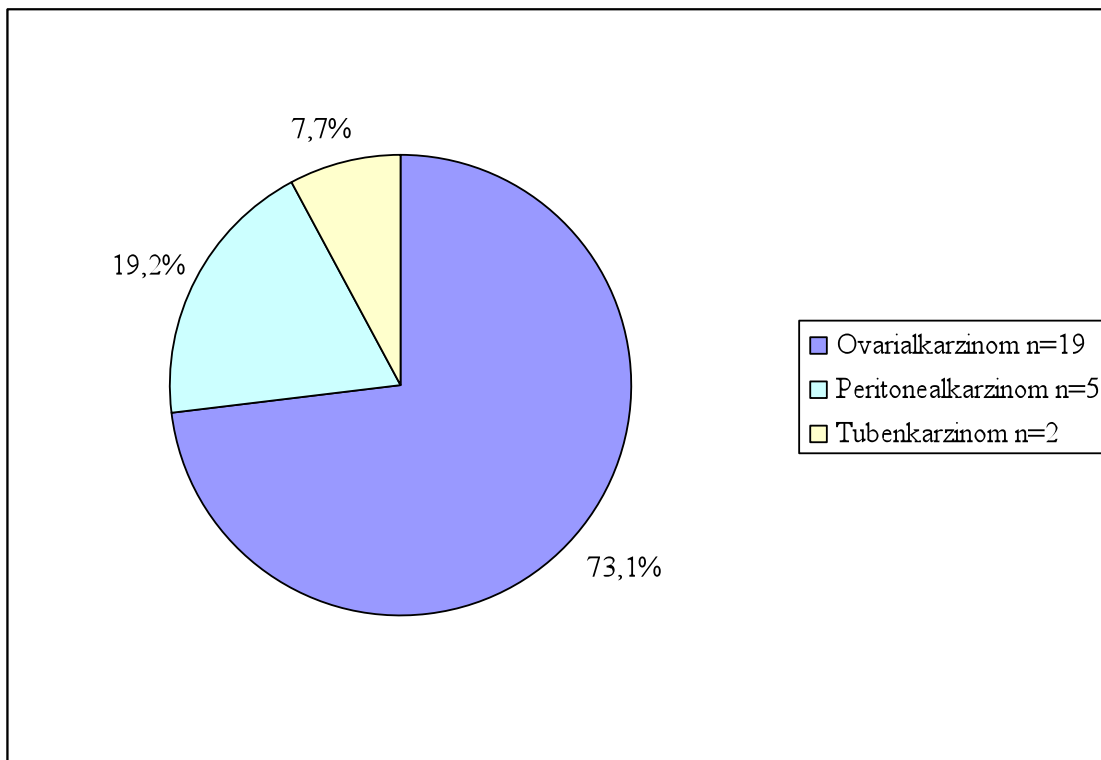


Abbildung 4.1: Prozentuale Verteilung des Primarius bei ED EOC

Der Primarius war in 19 Fällen (73,1%) des Kollektivs ein Ovarialkarzinom, in fünf Fällen (19,2%) ein Peritonealkarzinom und bei zwei Patientinnen (7,7%) ein Tubenkarzinom.

4.2 Die Primärsituation

4.2.1 FIGO-Stadium bei Erstdiagnose

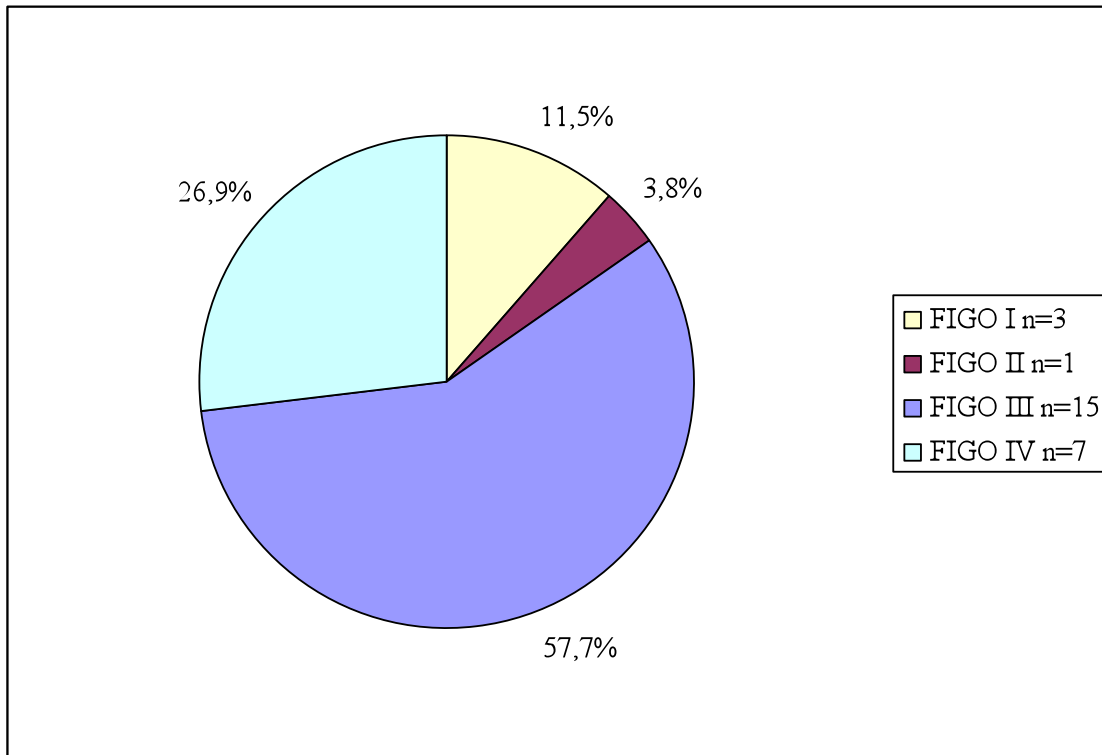


Abbildung 4.2: Prozentuale Verteilung des FIGO-Stadiums bei ED EOC

Nur 15,3% (n=4) der Karzinome wurde in frühen FIGO-Stadien (I und II) entdeckt, davon eines im FIGO-Stadium IA, zwei im FIGO-Stadium IC und eines im Stadium FIGO IIA. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befanden sich bereits 84,6% der Patientinnen (n=22) im Stadium IIIC (n=15) oder IV (n=7).

4.2.2 Histologischer Subtyp bei Erstdiagnose

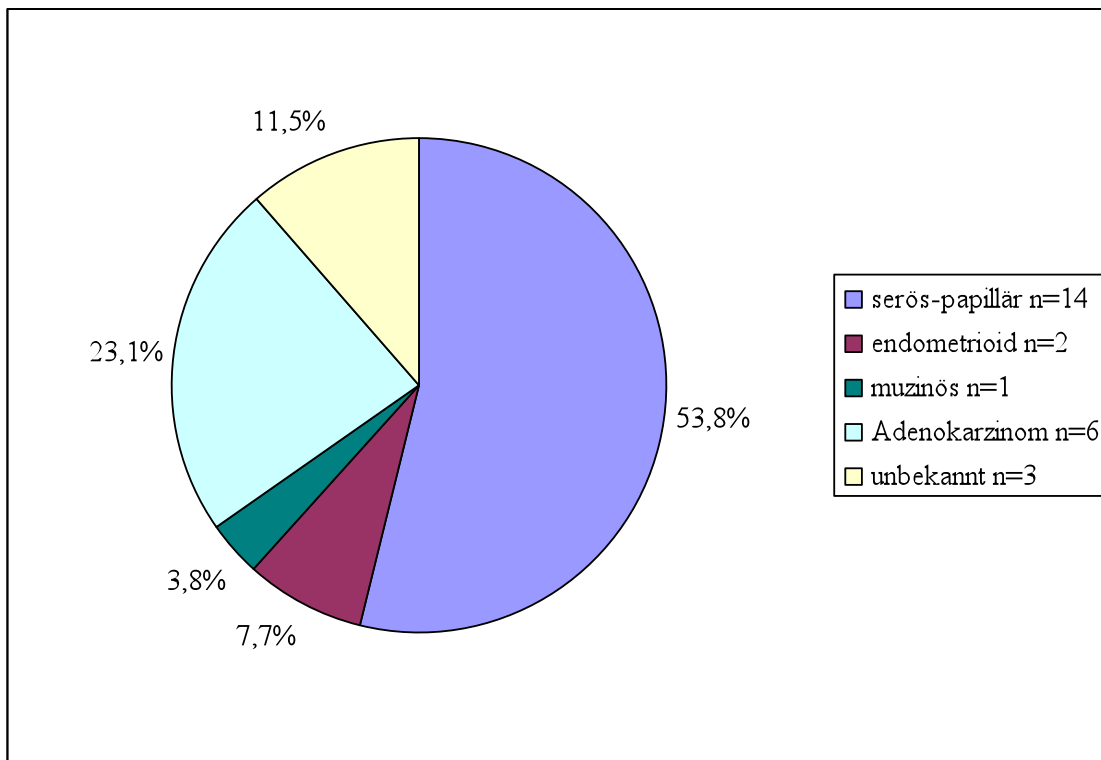


Abbildung 4.3: Prozentuale Verteilung des histologischen Subtyps bei ED EOC

Das serös-papilläre Adenokarzinom war mit 53,8% der Fälle (n=14) am häufigsten vertreten. Ein endometrioides Adenokarzinom lag in 7,7% (n=2), ein muzinöses in 3,8% der Fälle (n=1) vor. Bei sechs Patientinnen (23,1%) lagen keine Unterlagen zur weiteren Differenzierung des Adenokarzinoms vor. In drei Fällen blieb der histologische Subtyp unbekannt (11,5%).

4.2.3 Histopathologisches Grading bei Erstdiagnose

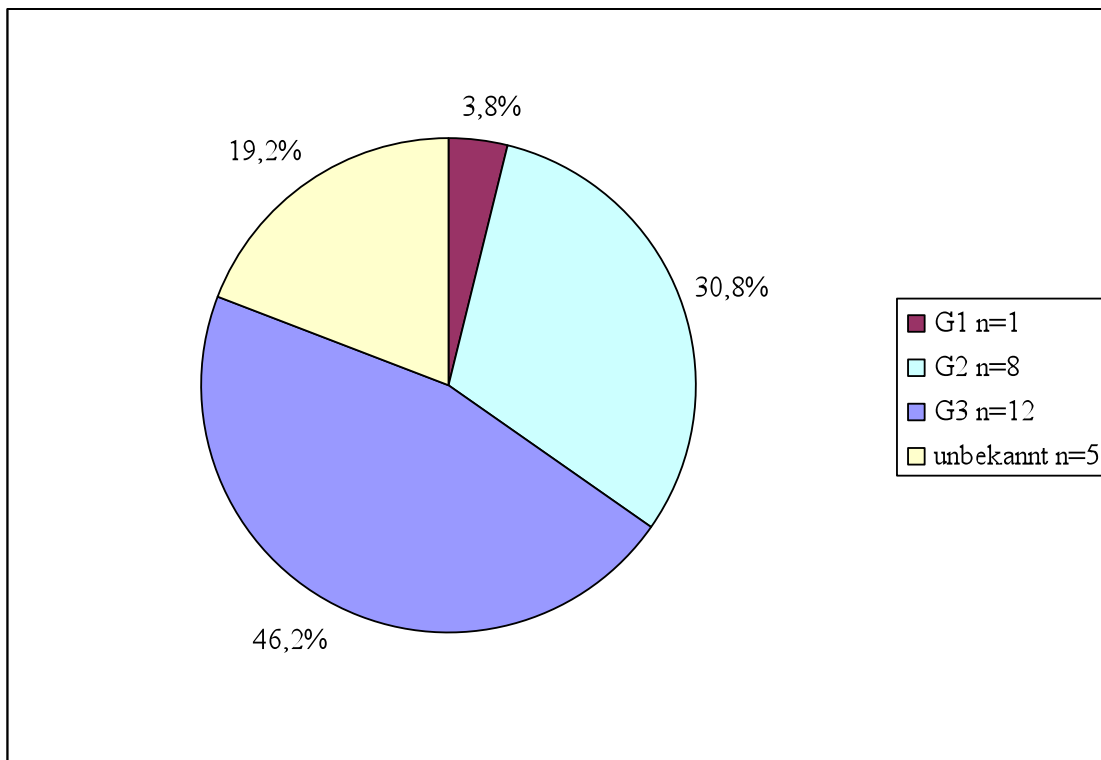


Abbildung 4.4: Prozentuale Verteilung des histopathologischen Gradings bei ED EOC

In 46,2% der Fälle (n=12) handelte es sich um enddifferenzierte G3-Karzinome, achtmal (30,8%) um ein G2-Karzinom, in einem Fall (3,8%) um ein gut differenziertes G1-Karzinom. Bei fünf Patientinnen (19,2%) blieb das histopathologische Grading unbekannt.

4.2.4 Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose

Sieben Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenbefall (N1), in drei Fällen waren die entfernten Lymphknoten frei von Tumorzellen, zehnmal wurde der Lymphknotenstatus nicht erhoben, und bei sechs Patientinnen blieb er unbekannt. In sieben Fällen ließ sich der Lymphknotenstatus präziser erheben, diese Fälle gibt Tabelle 4.1 wieder:

FIGO bei ED	N1 ja/nein	pelvin positiv/entfernt	paraaortal positiv/entfernt	Gesamt:
IC	nein	0/31	0/12	0/43
IIA	nein	0/27	0/9	0/36
IIIC	nein	0/18	0/8	0/26
IIIC	ja	4/11	3/8	7/19
IIIC	ja	7/18	3/17	10/35
IV	ja	15/36	16/30	31/66
IV	ja	0/3	2/3	2/6

Tabelle 4.1: Lymphknotenbefall bei ED EOC mit Angabe der Lokalisation

4.2.5 Aszites bei Erstdiagnose

Bei zehn Patientinnen (38,5%) war im Rahmen der Erstdiagnose des EOC Aszites nachweisbar, vier (15,4%) waren frei von Aszites. In zwölf Fällen (46,2%) wurden keine Angaben über das Vorhandensein eines malignen Aszites gemacht.

4.2.6 Fernmetastasen bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 19 Patientinnen (73,1%) keine Fernmetastasierung vor. Bei sieben Patientinnen (26,9%) ließ sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Fernmetastasierung nachweisen. Zwei Patientinnen waren viszeral metastasiert ohne Knochenbeteiligung, wobei bei einer Patientin Leberfiliae und bei der anderen Patientin Leber- und Lungenfiliae vorlagen. Zwei Patientinnen hatten ossäre Metastasen als einzigen Ort einer Fernmetastasierung. Eine hatte sowohl ossäre als auch pulmonale Metastasen, eine weitere ossäre, pulmonale und hepatische Filiae und die siebte Patientin war bereits ossär, hepatisch, pulmonal und zerebral fernmetastasiert. Somit lagen bei den sieben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits fernmetastasierten Patientinnen in fünf Fällen ossäre Metastasen vor, in jeweils vier Fällen konnten hepatische Filiae beziehungsweise pulmonale Filiae nachgewiesen werden und eine von sieben Patientinnen war bereits zerebral fernmetastasiert.

4.2.7 Tumormarker CA-125 bei Erstdiagnose

Der Tumormarker CA-125 war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC in zwei Fällen im Normbereich. Diese beiden Patientinnen befanden sich in den frühen FIGO-Stadien IC und IIA. In zwei Fällen lag der Wert $<100\text{U/ml}$, beide Male handelte es sich um ein FIGO IV-Stadium. Sechsmal lag der Tumormarker $>100\text{U/ml}$ und dreimal $>1000\text{U/ml}$, alle neun Frauen mit FIGO-Stadien III oder IV. Bei 13 Patientinnen blieb der CA-125-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbekannt.

4.3 Die Primärtherapie

4.3.1 Primäroperation

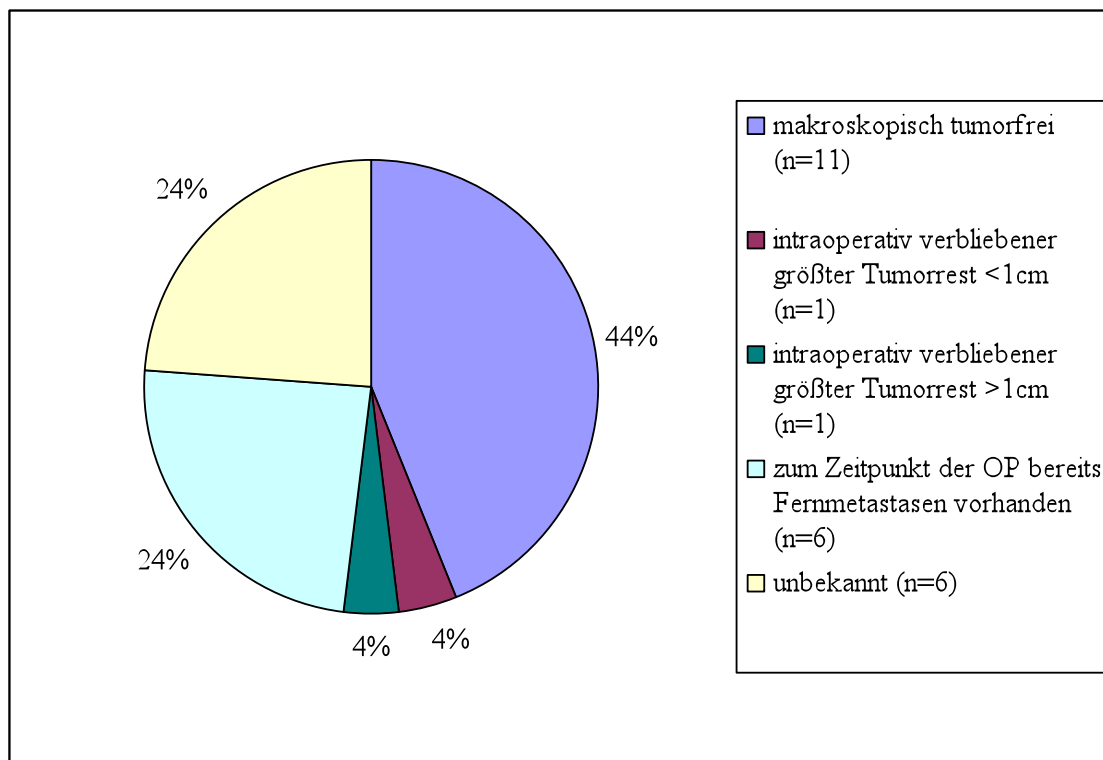


Abbildung 4.5: Prozentuale Verteilung des verbliebenen Tumorrestes nach Primäroperation

Eine primäre Operation wurde bei 25 von 26 Patientinnen durchgeführt. Eine Patientin wurde nicht operiert, da sie zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie erhielt und aufgrund der Progression der Erkrankung rasch verstarb. In 44,0% (n=11) der Fälle konnte eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden. In einem Fall (4,0%) war der intraabdominal verbliebene Tumorrest $<1\text{cm}$, einmal $>1\text{cm}$. Bei sechs Patientinnen (24,0%) lag zum Zeitpunkt der Primäroperation bereits eine Fernmetastasierung vor. In sechs Fällen (24,0%) blieb der primäre Tumorrest unbekannt.

4.3.2 Primäre adjuvante Chemotherapie

Bis auf zwei Patientinnen erhielten alle Frauen im Anschluss an die Primäroperation eine platinhaltige Chemotherapie (n=24), in 19 Fällen (79,2%) in Kombination mit Paclitaxel. Eine Patientin lehnte die Chemotherapie ab, bei einer anderen Patientin war sie aufgrund des Stadiums nicht indiziert. Das Ansprechen des EOC auf die verschiedenen applizierten Substanzen gibt Tabelle 4.2 wieder:

Applizierte Chemotherapie	insgesamt appliziert	CR	PR	MR	SD	PD	keine Angaben
Carboplatin/Paclitaxel	19	8	1	1		3	6
Carboplatin/Cyclophosphamid	1	1					
Carboplatin Monotherapie	2		1			1	
Cisplatin/Cyclophosphamid	1	1					
Cisplatin Monotherapie	1	1					
Gesamt:	24	11	2	1	0	4	6

Tabelle 4.2: Ansprechen des EOC auf die primäre adjuvante Chemotherapie

4.3.3 Ansprechen auf die primäre Therapie

Bei 22 Patientinnen (84,6%) bestand die primäre Therapie aus Operation und anschließender Chemotherapie. Es konnte elfmal (50,0%) ein Complete Response erreicht werden. In einem Fall (4,5%) wurde ein Mixed Response, bei einer weiteren Patientin (4,5%) ein Partial Response erzielt. In vier Fällen (18,2%) verlief die Erkrankung trotz Therapie progredient, drei dieser vier Patientinnen verstarben unter der primären Chemotherapie. Bei fünf Patientinnen (22,7%) blieb das Ansprechen unbekannt.

Bei zwei Frauen bestand die Primärtherapie lediglich aus einer Operation, beide Male ließ sich das rezidivfreie Intervall nicht eruieren.

In einem Fall wurde nur eine Chemotherapie verabreicht und es konnte ein Partial Response erzielt werden.

Bei einer Patientin wurden bezüglich der Primärtherapie nur Angaben über eine applizierte Chemotherapie gemacht, ob eine Primäroperation erfolgte, blieb unbekannt. Die Krankheit verlief progredient.

4.4 Die Rezidivsituation

4.4.1 Rezidivhäufigkeit

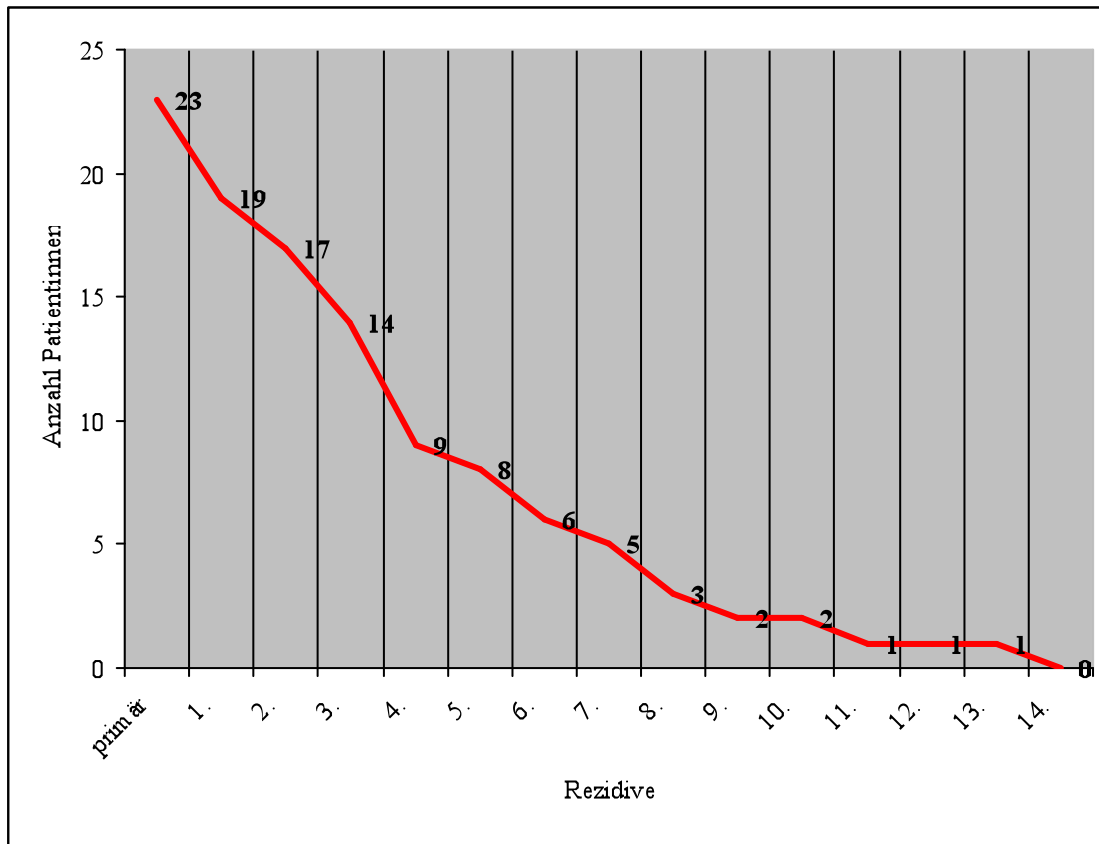


Abbildung 4.6: Rezidivhäufigkeit innerhalb des Kollektivs (n=23)

In dem Patientinnenkollektiv verstarben vier Patientinnen bereits im Rahmen der Primärerkrankung, zwei Frauen erlebten nur das erste Rezidiv, drei verstarben im Rahmen des zweiten Rezidivs. Fünf Patientinnen verstarben im dritten Rezidiv, eine im vierten Rezidiv und zwei im fünften Rezidiv. Eine Patientin verstarb im sechsten Rezidiv, zwei im siebten Rezidiv und jeweils eine im achten, zehnten und 13. Rezidiv. Drei Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Beendigung dieser Arbeit noch: Eine Patientin erhielt eine Chemotherapie im Rahmen des dritten Rezidivs, eine Patientin hatte die primäre adjuvante Chemotherapie gerade abgeschlossen. Die dritte Patientin ist seit Dezember 1997 nach Beendigung der im Rahmen des ersten Rezidivs verabreichten Chemotherapie rezidivfrei.

4.4.2 Rezidivoperationen

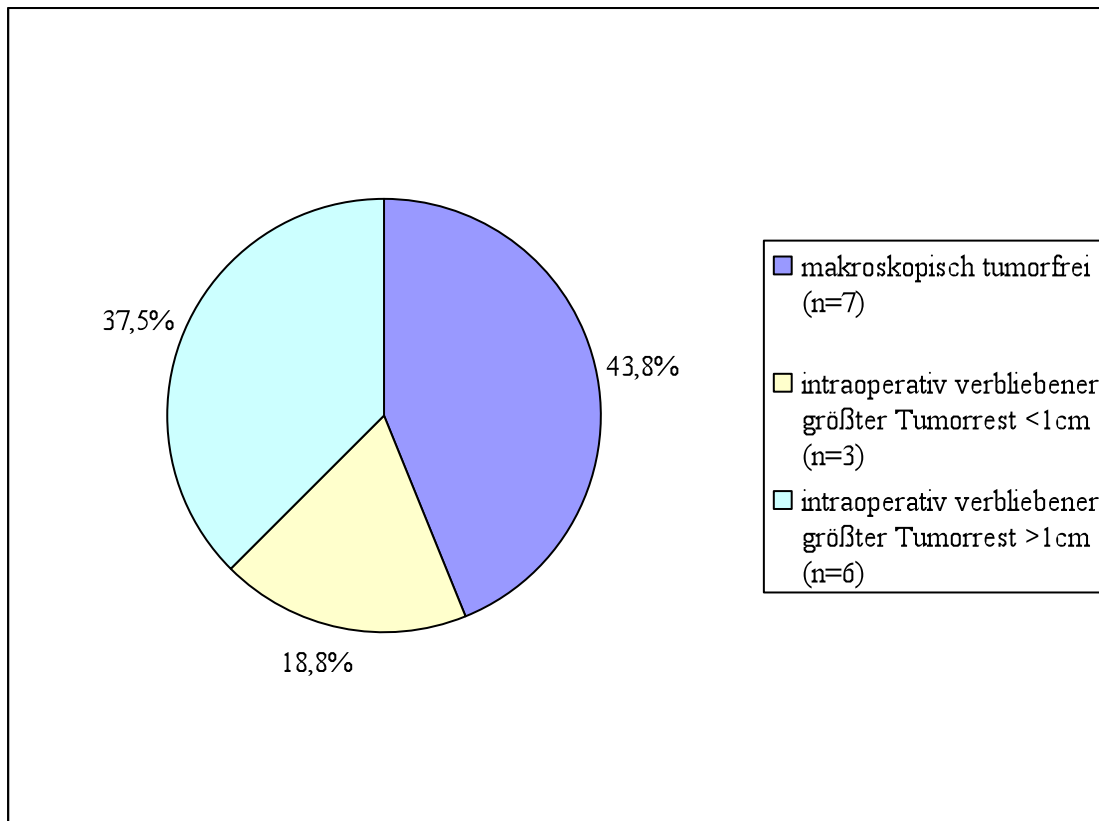


Abbildung 4.7: prozentuale Verteilung des intraabdominalen Tumorrestes nach abdominaler Rezidivoperation

Insgesamt wurde in 18 Fällen eine intraabdominale Rezidivoperation durchgeführt. Diese erfolgte bei zehn Patientinnen mit dem Ziel, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen. Zu dem Zeitpunkt der Operation befanden sich zehn Frauen in einem platinsensiblen Erkrankungsstadium, siebenmal war der Tumor platinresistent und eine Patientin hatte noch keine platinhaltige Chemotherapie erhalten und wurde als platinsensibel eingestuft. Angaben über den Tumorrest wurden in 16 Fällen gemacht. Bei sieben Patientinnen (43,8%) konnte intraabdominal eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden, in drei Fällen (18,8%) verblieb ein Tumorrest von <1cm, in sechs Fällen von >1cm (37,5%). Elf Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Operation ausschließlich ein intraabdominales Rezidiv, bei sieben Patientinnen lag eine Fernmetastasierung vor. In sieben Fällen erfolgten Resektionen von zum Beispiel Bauchdeckenmetastasen, ossären Metastasen oder Hirnmetastasen, ohne hierbei die Bauchhöhle zu eröffnen.

4.4 3 Chemotherapien im Rezidiv

Insgesamt wurden den 26 Patientinnen in den Rezidivsituationen 89 Chemotherapien verabreicht (Median 3,4; Range 1-13), 32 davon in einer platinsensiblen Erkrankungsphase und 55 in einer platinresistenten Erkrankungssituation.

In der platinsensiblen Rezidivsituation wurde bei zwei Patientinnen ein Complete Response erreicht, in zwölf Fällen konnte ein Partial Response, einmal ein Mixed Response und zehnmal ein Stable Disease erreicht werden. In sechs Fällen verlief die Erkrankung progredient und in einem Falle konnten keine Angaben zum Ansprechen erhoben werden.

Applizierte Chemotherapie	insgesamt appliziert	CR	PR	MR	SD	PD	keine Angaben
Carboplatin/Paclitaxel	7		3		1	2	1
Carboplatin/Gemcitabin	3		2		1		
Carboplatin/Pegyliertes liposomales Doxorubicin	2				2		
Carboplatin/Topotecan	3	1	1		1		
Carboplatin Monotherapie	1			1			
Paclitaxel Monotherapie	1				1		
Pegyliertes liposomales Doxorubicin Monotherapie	3		1		1	1	
Topotecan Monotherapie	5	1	2		1	1	
Treosulfan Monotherapie	2		1			1	
Topotecan/Gemcitabin	1					1	
Topotecan/Etoposid	2		1		1		
Cyclophosphamid	1				1		
Bevacizumab Monotherapie	1		1				
Gesamt:	32	2	12	1	10	6	1

Tabelle 4.3: Ansprechen des EOC auf die applizierte Chemotherapie in der platinsensiblen Rezidivsituation

In der platinresistenten Rezidivsituation wurde in einem Fall ein Complete Response erreicht, achtmal ein Partial Response, fünfmal ein Mixed Response und in zehn Fällen ein Stable Disease. In 25 Fällen verlief die Erkrankung unter Chemotherapie progredient, Angaben über das Ansprechen ließen sich in sechs Fällen nicht erheben.

Applizierte Chemotherapie	insgesamt appliziert	CR	PR	MR	SD	PD	keine Angaben
Carboplatin/Paclitaxel	4			2		1	1
Carboplatin/Gemcitabin	1					1	
Carboplatin/Treosulfan	1					1	
Oxaliplatin/Gemcitabin	1						1
Carboplatin Monotherapie	1					1	
Paclitaxel Monotherapie	3		2	1			
Gemcitabin Monotherapie	6		2		2	2	
Pegyliertes liposomales Doxorubicin Monotherapie	9	1		1	2	3	2
Topotecan Monotherapie	8		2			6	
Treosulfan Monotherapie	8		2		1	3	2
Topotecan/Etoposid	1				1		
Paclitaxel/Bevacizumab	1					1	
5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid	1					1	
Docetaxel Monotherapie	1				1		
Bevacizumab Monotherapie	3			1	1	1	
Etoposid Monotherapie	2					2	
Ifosphamid Monotherapie	1					1	
Trofosfamid Monotherapie	1				1		
Sunitinib Monotherapie	1				1		
Vinorelbin Monotherapie	1					1	
Gesamt:	55	1	8	5	10	25	6

Tabelle 4.4: Ansprechen des EOC auf die applizierte Chemotherapie in der platinresistenten Rezidivsituation

4.5 Ossäre Metastasen des EOC

4.5.1 Epidemiologie und Inzidenz ossärer Metastasen

In den Jahren 2004 bis einschließlich 2009 wurden in allen drei Standorten der Charité Universitätsmedizin Berlin 1717 Patientinnen aufgrund eines EOC behandelt. Bei 26 Patientinnen dieses Kollektivs lag eine ossäre Metastasierung vor. Die Inzidenz ante mortem diagnostizierter ossärer Metastasen beträgt somit 1,5%.

4.5.2 Lokalisation ossärer Metastasen

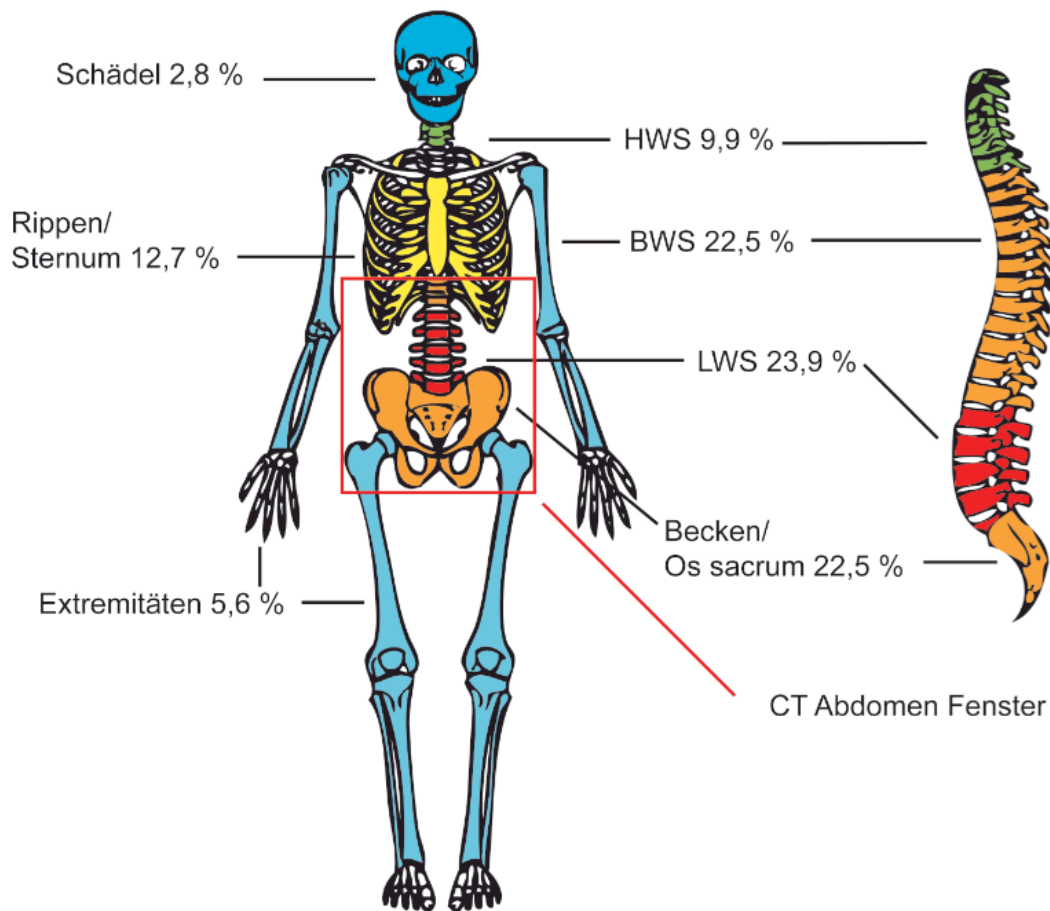


Abbildung 4.8: Prozentuale Verteilung ossärer Metastasen eines EOC

Die größte Anzahl ossärer Metastasen (n=17, 23,9%) wurde im Bereich der Lendenwirbelsäule gefunden. Mit jeweils 22,5% (n=16) schlossen sich Metastasen im Bereich des knöchernen Beckens und der Brustwirbelsäule an. In 12,7% (n=9) wurde eine knöcherne Metastasierung im Bereich der Rippen und des Sternums nachgewiesen, in 9,9% (n=7) im Bereich der Halswirbelsäule. Metastasen an knöchernen Extremitäten kamen bei vier Patientinnen (5,6%) vor, Metastasen des knöchernen Schädels traten zweimal (2,8%) auf. Ein besonderes Augenmerk

wurde an dieser Stelle auf das prozentuale Vorhandensein ossärer Metastasen im CT-Abdomen-Fenster gelegt. Dieses wurde definiert als die knöchernen Strukturen, welche in einem CT-Abdomen üblicherweise mit erfasst werden. Es handelt sich hierbei um die Wirbelsäule ab BWK 8 bis einschließlich Os sacrum und das knöcherne Becken. Wurde dies als Maßstab gesetzt, so befanden sich bei 96,2% des Patientenkollektivs (25 von 26 Frauen) die ossären Metastasen in diesem Fenster.

In 80,8% der Fälle, also bei 21 Patientinnen handelte es sich um eine multiple ossäre Metastasierung. In fünf Fällen (19,2%) um singuläre Metastasen. Bei zwei Patientinnen mit singulären Metastasen ging die Destruktion im Bereich des knöchernen Beckens von einem intraabdominalen Tumor aus, so dass hier wahrscheinlich eine Infiltration des Knochens per continuitatem vorlag.

4.5.3 Symptomatik ossärer Metastasen

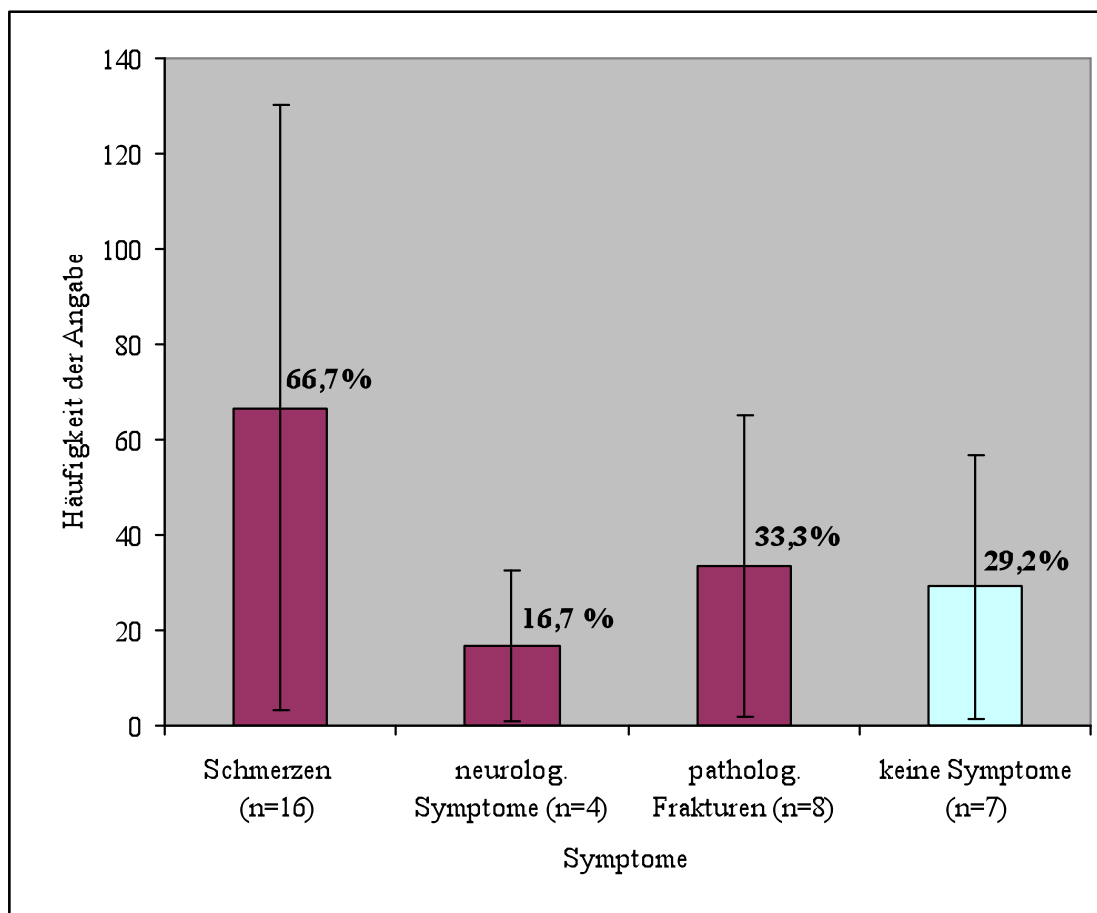


Abbildung 4.9: Prozentuale Verteilung der Hauptsymptome von OM (Mehrfachangaben möglich)

In 16 von 24 Fällen (66,7%), in denen Angaben über Symptome gemacht wurden, berichteten die Patientinnen über Schmerzen, vier Patientinnen (16,7%) hatten neurologische Symptome, dreimal in Kombination mit Schmerzen. Bei neun Patientinnen (37,5%) war die Mobilität aufgrund der ossären Metastasen eingeschränkt. Pathologische Frakturen traten achtmal auf (33,3%), fünfmal war die Wirbelsäule betroffen, dreimal die Rippen und einmal das knöcherne Becken. Eine Frakturgefährdung bestand in drei weiteren Fällen. Bei sieben Patientinnen (29,2%) waren die ossären Metastasen asymptomatisch.

4.5.4 Diagnostik ossärer Metastasen

4.5.4.1 Diagnosezeitpunkt

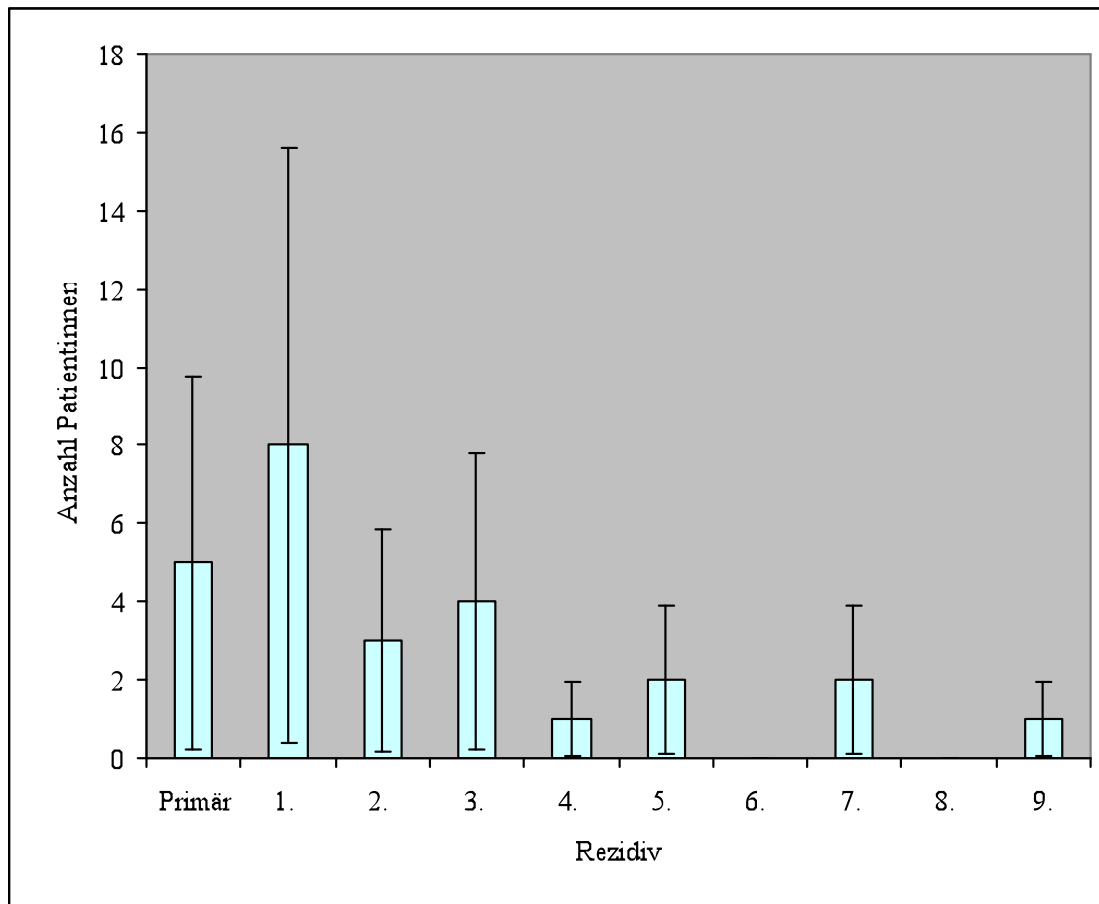


Abbildung 4.10: Prozentuale Verteilung des Auftretens von OM bezogen auf das Rezidiv

Bei fünf Patientinnen (19,2%) erfolgte die Diagnose der ossären Metastasen im Rahmen der Erstdiagnose des EOC. Bei acht Patientinnen (30,8%) im 1. Rezidiv, bei drei Patientinnen (11,5%) im 2. Rezidiv, bei vier Frauen (15,4%) im 3. Rezidiv, bei einer Patientin (3,8%) im 4. Rezidiv, bei jeweils zwei Patientinnen (7,7%) im 5. beziehungsweise 7. Rezidiv und bei einer Patientin (3,8%) wurden ossäre Filiae im 9. Rezidiv diagnostiziert.

Betrachtet man den durchschnittlichen Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des EOC bis zur Diagnose der ossären Filiae so betrug dieser in dem gesamten Kollektiv im Mittel 36,5 Monate.

4.5.4.2 Bildgebung

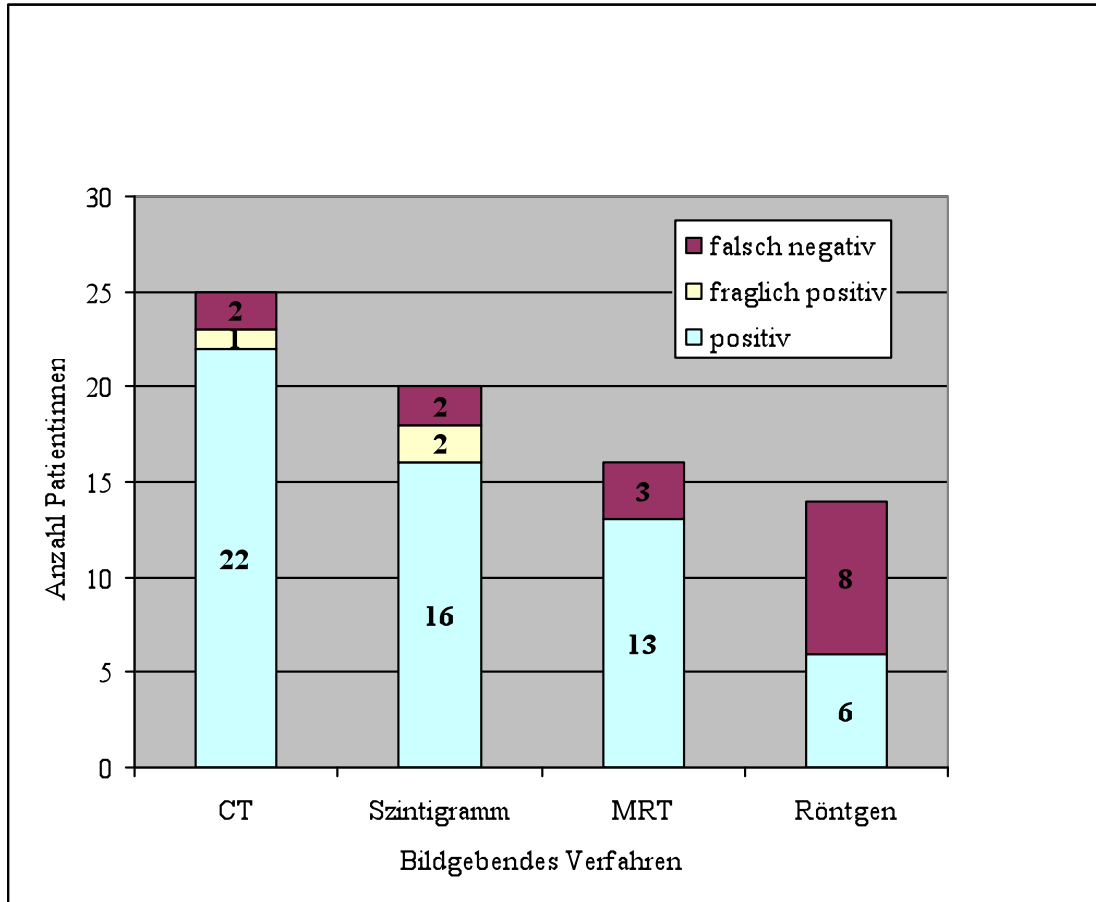


Abbildung 4.11: Nachweissicherheit verschiedener bildgebender Verfahren für OM

Es wurden die vier häufigsten Bildgebungen bezüglich ihrer Sicherheit, ossäre Metastasen zu diagnostizieren, miteinander verglichen. Bei 25 Patientinnen wurde ein CT der betroffenen Areale durchgeführt, dieses war in 22 Fällen positiv (88,0%), einmal (4,0%) fraglich positiv und zweimal (8,0%) falsch-negativ. Zwanzig Patientinnen erhielten ein Skelettszintigramm, welches in 16 Fällen (80,0%) positiv, in zwei Fällen (10%) fraglich positiv und in zwei weiteren Fällen falsch-negativ war. Sechzehn Patientinnen erhielten ein MRT, dieses fiel in 13 Fällen positiv (81,3%) und in drei Fällen (18,8%) falsch-negativ aus. Ein Nativröntgen konnte bei sechs von 14 Patientinnen ossäre Metastasen nachweisen (42,9%), bei acht Frauen (57,1%) fiel diese Bildgebung falsch-negativ aus. In unserem Kollektiv wurde also am häufigsten ein CT durchgeführt. Dieses war in nur zwei Fällen falsch-negativ, eine weiterführende Bildgebung aufgrund eines fraglich positiven Befundes wurde in einem Falle empfohlen.

4.5.4.3 Histologie

In sieben Fällen erfolgte eine histologische Untersuchung der ossären Metastasen, bei fünf Patientinnen (71,4%) ließ sich die ossäre Metastasierung bestätigen, in zwei Fällen (28,6%) nicht.

4.5.4.4 Laborparameter

In unserem Patientenkollektiv war die Alkalische Phosphatase im Serum bei Erstdiagnose einer ossären Metastasierung in zehn von 19 Fällen (52,6%) auf im Mittel 162U/l (Range 109-236U/l) erhöht, bei neun Patientinnen (47,4%) war sie mit im Mittel 83,2U/l (Range 59-103U/l) im Normbereich. Bei sieben Patientinnen wurden keine Angaben gemacht. Bei 16 von 22 Patientinnen (72,7%) war der letzte eruierebare Wert der Alkalischen Phosphatase auf im Mittel 331,6U/l erhöht (Range 110-1139U/l). Bei sechs Patientinnen war er im Normbereich (Median 78,3U/l, Range 33-100U/l).

Das Kalzium im Serum war bei allen Patientinnen, bei denen Angaben gemacht wurden – sowohl den Zeitpunkt der Erstdiagnose ossärer Metastasen (n=19: Median 2,25mmol/l Range 1,91-2,47mmol/l) als auch den letzten eruierebaren Wert betreffend (n=22: Median 2,03mmol/l, Range 1,40-2,67mmol/l) – im Normbereich.

4.5.5 Spezifische Therapie ossärer Metastasen

4.5.5.1 Bisphosphonate

Ab dem Diagnosezeitpunkt von ossären Metastasen wurden 88,5% der Patientinnen (n=23) mit Bisphosphonaten behandelt, bei drei Patientinnen (11,5%) blieb diese Behandlung aus. Von diesen dreien erlitten zwei Patientinnen pathologische Frakturen, die eine des BWK3 und die andere im Bereich der Rippen. In der Gruppe von Patientinnen, welche mit Bisphosphonaten behandelt wurden, lag die Häufigkeit pathologischer Frakturen bei 26,1% (n=6).

4.5.5.2 Radiotherapie

Eine Bestrahlung der ossären Metastasen erfolgte in acht Fällen, die Indikation hierfür waren Schmerzen (n=6), neurologische Symptome oder Frakturgefährdung (n=2). Zweimal wurde eine Verbesserung der Symptome dokumentiert, bei einer Patientin führte die Radiotherapie zu keiner Linderung der Symptome, bei den anderen fünf Patientinnen fand keine Dokumentation über die Wirksamkeit statt.

4.5.5.3 Operation

Ein traumatologisches Konsil zur Abklärung einer Operationsindikation wurde bei 13 Patientinnen durchgeführt. In sechs Fällen wurde aufgrund einer pathologischen Fraktur eine Operation durchgeführt. In einem Falle wurde eine singuläre ossäre Metastase im Rahmen der Primäroperation operativ entfernt.

4.5.5.4 Analgetika

Alle Patientinnen erhielten im Krankheitsverlauf Analgetika, in 53,8% der Fälle (n=17) war die Gabe von Präparaten der WHO-Stufe III dokumentiert, bei drei Patientinnen die Gabe von NSAR. Ein Schmerzkonsil wurde bei 14 Patientinnen durchgeführt.

4.5.6 Ansprechen ossärer Metastasen auf die Therapie

4.5.6.1 Allgemeines Ansprechen

Betrachtet man das Ansprechen der ossären Metastasen über den gesamten Krankheitsverlauf, so konnte nur bei einer Patientin ein Complete Response bewirkt werden. Sie hatte eine singuläre ossäre Metastase im LWS-Bereich, welche bei Erstdiagnose des EOC entdeckt und operativ entfernt wurde. Das Follow-Up betrug zum Zeitpunkt der Beendigung dieser Arbeit 14,7 Monate. Bei vier Frauen wurde dauerhaft ein Stable Disease erreicht. Bei zwei Patientinnen konnte zunächst ein Mixed Response und bei zwei weiteren ein Stable Disease erreicht werden, im Verlauf schritt aber bei allen vier die ossäre Metastasierung fort. Achtmal war die ossäre Metastasierung trotz Ausschöpfung aller Therapieoptionen stets progredient. Bei neun Patientinnen wurden bezüglich des Ansprechens der ossären Metastasen keine Angaben gemacht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei 12 von 16 Patientinnen (75,0%) die ossäre Metastasierung trotz Therapie progredient verlief, und bei vier Patientinnen (25,0%) stabil blieb.

Ansprechen OM gesamt	Anzahl Patienten	%
CR	1	3,8%
PR	0	0,0%
MR, dann PD	2	7,7%
SD	4	15,4%
SD, dann PD	2	7,7%
PD	8	30,8%
n.u./unbekannt	9	34,6%
Gesamt:	26	100%

Tabelle 4.5: Ansprechen von OM des EOC auf die gesamte Therapie

4.5.6.2 Ansprechen ossärer Metastasen im Vergleich zum Ansprechen anderer Tumormanifestationen auf eine Chemotherapie

Vergleicht man das Ansprechen ossärer Metastasen mit dem Ansprechen anderer Tumormanifestationen unter der gleichen Chemotherapie so fällt auf, dass dieses Ansprechen unterschiedlich sein kann. So wurde bezüglich der ossären Metastasen im besten Falle ein Mixed Response erreicht, wobei die restlichen Manifestationen progredient waren. In zwölf Fällen waren die ossären Metastasen unter der applizierten Chemotherapie stabil, bezüglich der restlichen Tumormanifestationen wurde dreimal ein Partial Response, zweimal ein Mixed Response, fünfmal ein Stable Disease und zweimal ein Progressive Disease beobachtet. In acht Fällen war die ossäre Metastasierung unter Chemotherapie progredient, während bezüglich der restlichen Manifestationen in einem Fall ein Partial Response, zweimal ein Mixed Response einmal ein Stable Disease und viermal ein Progressive Disease beobachtet wurde.

	CR OM	PR OM	MR OM	SD OM	PD OM
CR allg.	0	0	0	0	0
PR allg.	0	0	0	3	1
MR allg.	0	0	0	2	2
SD allg.	0	0	0	5	1
PD allg.	0	0	2	2	4

Tabelle 4.6: Ansprechen OM im Vergleich zum Ansprechen anderer Lokalisationen des EOC auf Chemotherapie

	CR OM	PR OM	MR OM	SD OM	PD OM
CR allg.	0	0	0	0	0
PR allg.	0	0	0	Carboplatin/Topotecan (2.)	Carboplatin/Paclitaxel (primär)
				Gemcitabin (3.)	
				Bevacizumab (6.)	
MR allg.	0	0	0	Carboplatin Monotherapie (2.)	Carboplatin/Paclitaxel (1.)
				Paclitaxel Monotherapie (11.)	Bevacizumab (7.)
SD allg.	0	0	0	Carboplatin/Pegyliertes liposomales Doxorubicin (1.)	Sunitinib (2.)
				Pegyliertes liposomales Doxorubicin Monotherapie (3.)	
				Carboplatin/Gemcitabin (4.)	
				Paclitaxel Monotherapie (5.)	
				Trofosamid (9.)	
PD allg.	0	0	Carboplatin/Paclitaxel (primär)	Carboplatin/Paclitaxel (primär)	Carboplatin/Paclitaxel (1.)
			Gemcitabin (3.)	Vinorelbin (13.)	FEC (2.)
					Topotecan (2.)
					Carboplatin/Treosulfan (3.)

Tabelle 4.7: Ansprechen OM im Vergleich zum Ansprechen anderer Lokalisationen des EOC mit Angabe der applizierten Chemotherapie. In Klammern: Angabe, wann (primär oder in welchem Rezidiv) die Chemotherapie verabreicht wurde

4.5.7 Ossäre Metastasen und andere Fernmetastasen

4.5.7.1 Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ossärer Metastasen hatten zehn Patientinnen (38,5%) keine weiteren Fernmetastasen, in 16 Fällen (61,5%) lagen weitere Fernmetastasen vor. Sechs Patientinnen hatten zusätzlich Lebermetastasen, eine Patientin zusätzlich pulmonale Metastasen und eine Patientin zusätzlich zerebrale Metastasen. Sechs Patientinnen hatten bei ED OM zusätzlich Leber- und Lungenmetastasen und zwei Frauen waren bereits in Leber, Lunge und Gehirn fernmetastasiert (Abbildung 4.12 links).

4.5.7.2 Fernmetastasen im gesamten Krankheitsverlauf

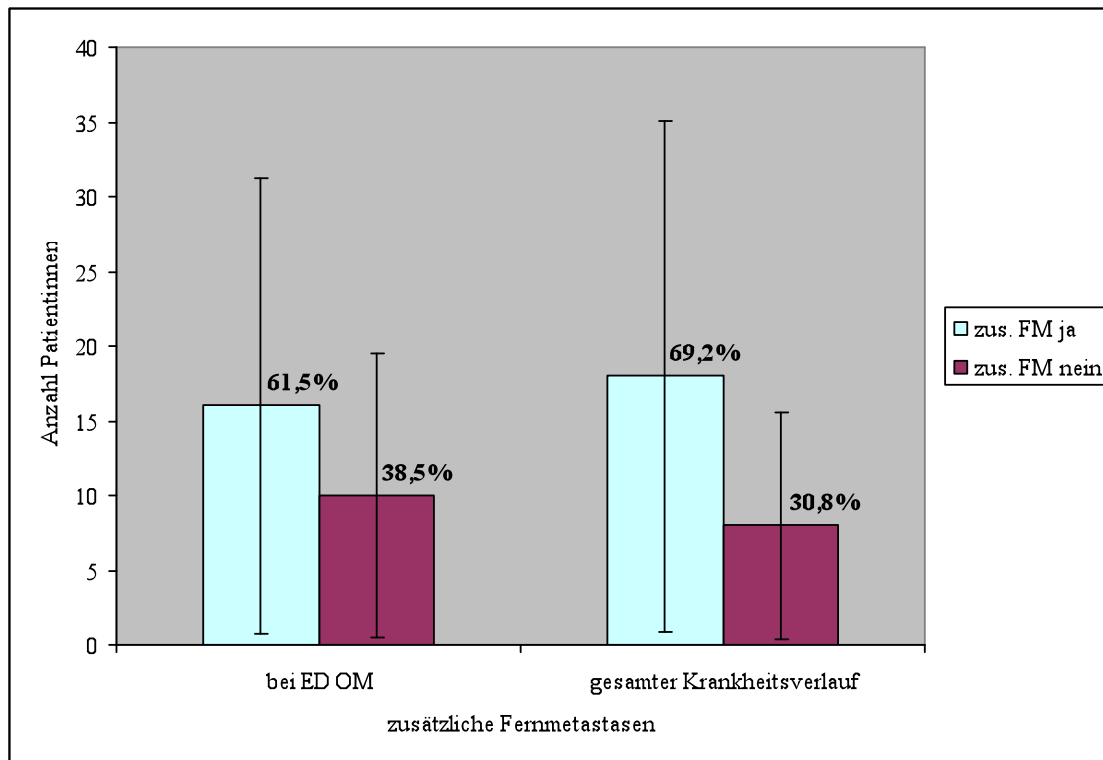


Abbildung 4.12: zusätzliche Fernmetastasen bei ED OM und im gesamten Krankheitsverlauf

Bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf hatten acht Patientinnen (30,8%) nur ossäre Fernmetastasen. Bei 18 Patientinnen (69,2%) lagen weitere Fernmetastasen vor: sechs Patientinnen hatten ossäre Metastasen und Lebermetastasen, zwei Patientinnen ossäre Metastasen und pulmonale Metastasen, eine Patientin ossäre Metastasen und zerebrale Metastasen, sechs Patientinnen hatten ossäre Metastasen, Lebermetastasen und pulmonale Filiae und drei Patientinnen waren zusätzlich pulmonal, hepatisch und zerebral fernmetastasiert (Abbildung 4.12 rechts).

4.6 Prognose von Patientinnen mit ossären Metastasen des EOC

4.6.1 Kumulatives Überleben

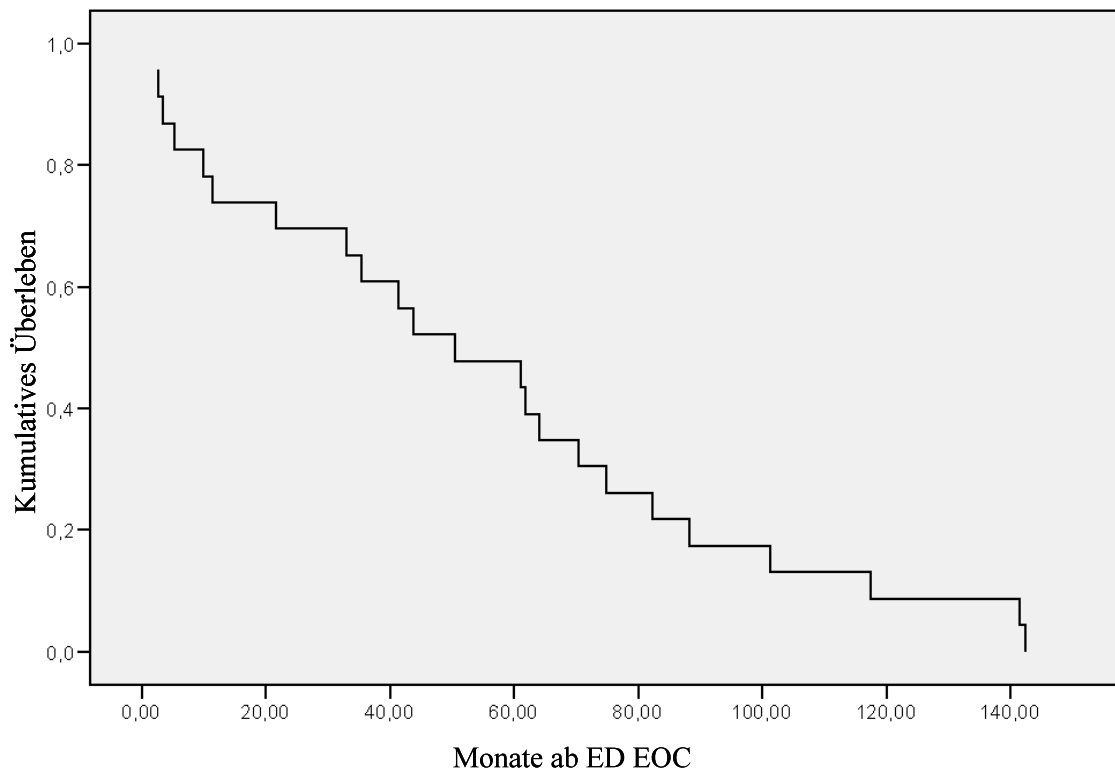


Abbildung 4.13: kumulatives Überleben des Kollektivs (n=23)

Das kumulative Überleben, also die mittlere Gesamtüberlebenszeit des Patientinnenkollektivs ab Diagnosestellung des EOC betrug 55,0 Monate (Median 50,5 Monate). Die kürzeste Erkrankungsdauer vom Zeitpunkt der Diagnosestellung des EOC bis zum Sterbedatum betrug 2,5 Monate, die längste Erkrankungsdauer 142,4 Monate, also 11,7 Jahre. Insgesamt lebten 23,1% (n=6) der Patientinnen nach Diagnosestellung des EOC noch weniger als ein Jahr, drei Patientinnen unseres Kollektivs (11,5%) lebten zum Zeitpunkt der Beendigung der Arbeit noch.

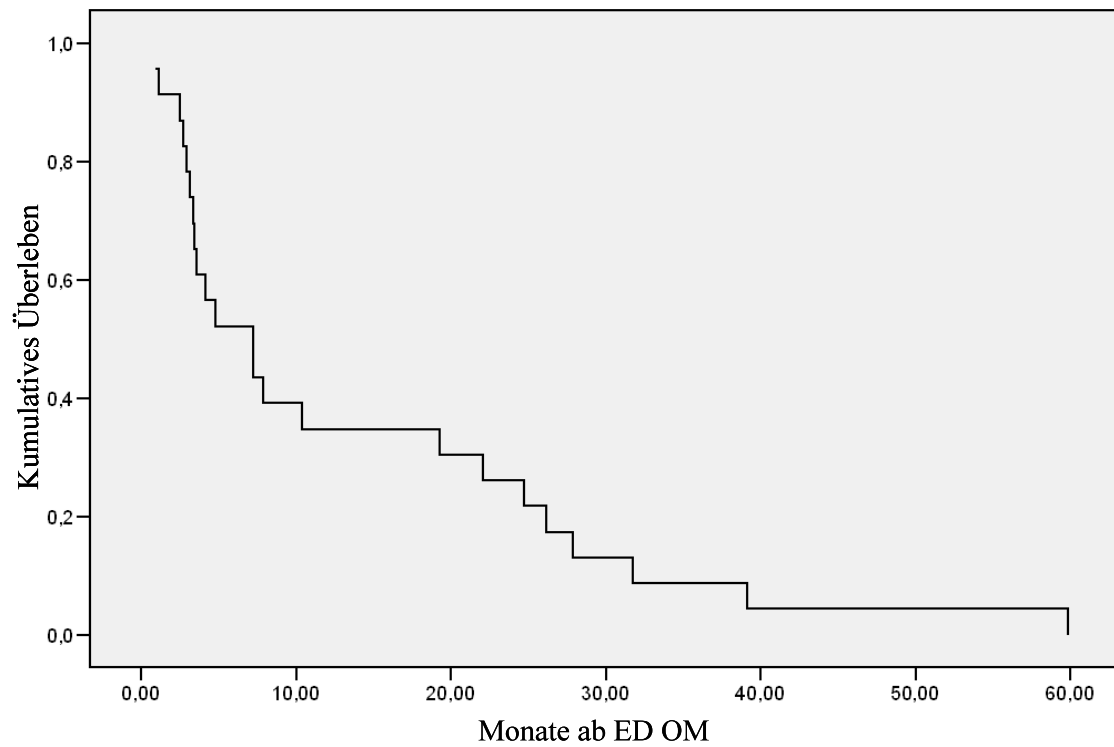


Abbildung 4.14: kumulatives Überleben des Kollektivs ab ED OM

Ab Erstdiagnose einer ossären Metastasierung betrug das kumulative Überleben beziehungsweise die mittlere Überlebenszeit des Kollektivs noch 13,8 Monate (Median 7,2 Monate).

4.6.2 Prognose nach Alter

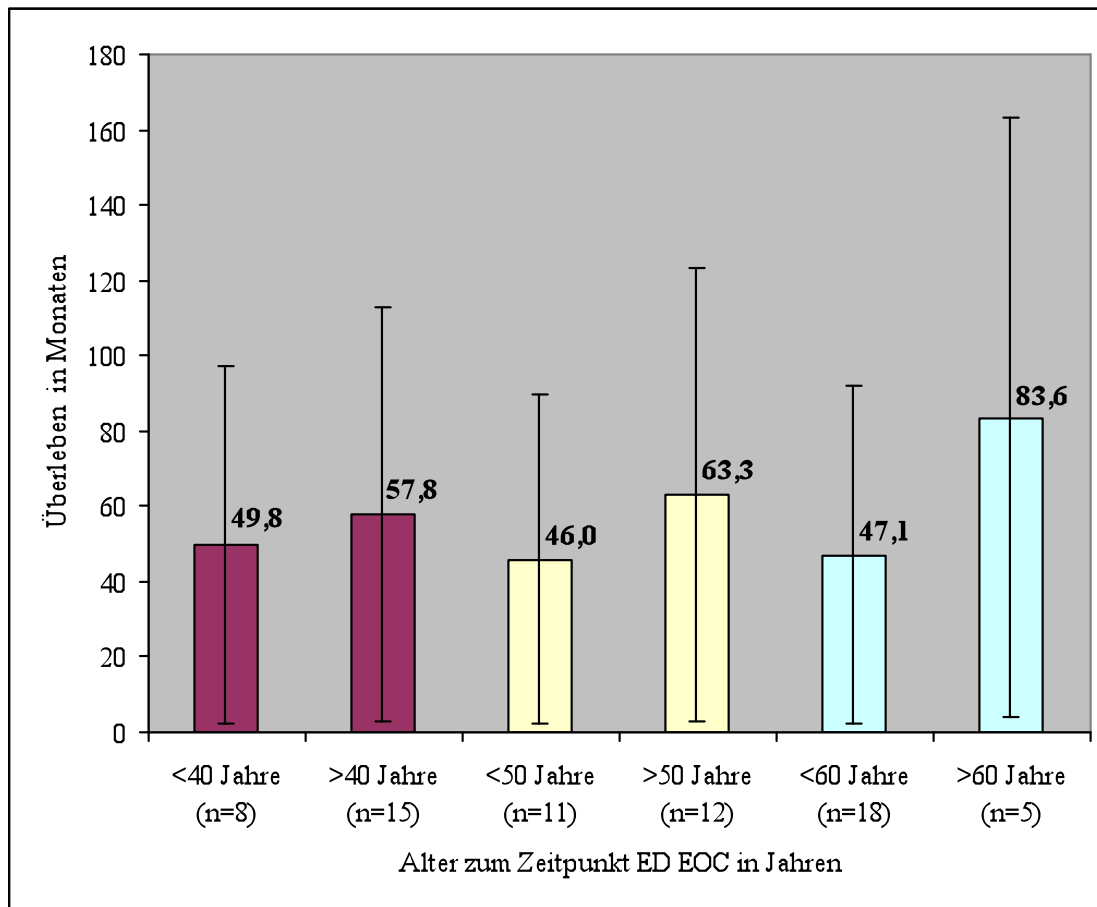


Abbildung 4.15: mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei ED EOC

Betrachtet man das mittlere Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC, so lebten Frauen, die zu diesem Zeitpunkt jünger als 40 Jahre waren im Mittel 49,8 Monate, die Frauen, welche 40 Jahre oder älter waren lebten mit im Mittel 57,8 Monaten länger ($p=0,681$). Legt man die Altersgrenze mit 50 Jahren fest, so lebten die Frauen, welche bei ED EOC jünger als 50 Jahre waren im Mittel 46,0 Monate, die Patientinnen ab 50 Jahren hatten ein mittleres Gesamtüberleben von 63,3 Monaten ab ED EOC ($p=0,350$). Setzt man die Altersgrenze bei 60 Jahren, so lebten die Frauen unseres Kollektivs, welche bei ED EOC jünger als 60 Jahre waren im Mittel 47,1 Monate, die Patientinnen über 60 Jahre bei ED EOC lebten mit 83,6 Monaten deutlich länger ($p=0,096$). Das mittlere Gesamtüberleben verlängert sich mit zunehmendem Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC.

4.6.3 Prognose nach Menopausenstatus

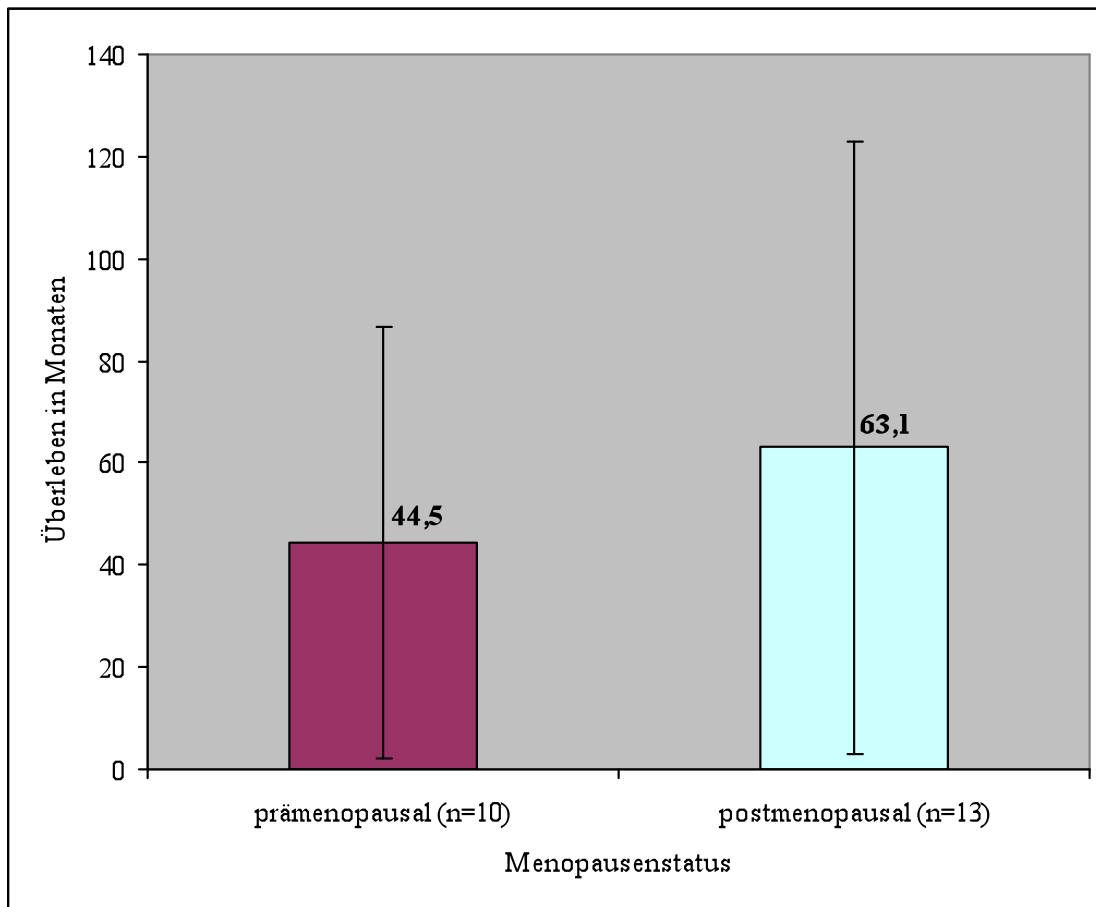


Abbildung 4.16: mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei ED EOC

In unserem Kollektiv hatten die zehn prämenopausalen Patientinnen ein mittleres Gesamtüberleben von 44,5 Monaten ab ED EOC. Die 13 postmenopausalen Frauen hatten ein mittleres Gesamtüberleben von 63,1 Monaten ($p=0,313$).

4.6.4 Prognose nach FIGO-Stadium

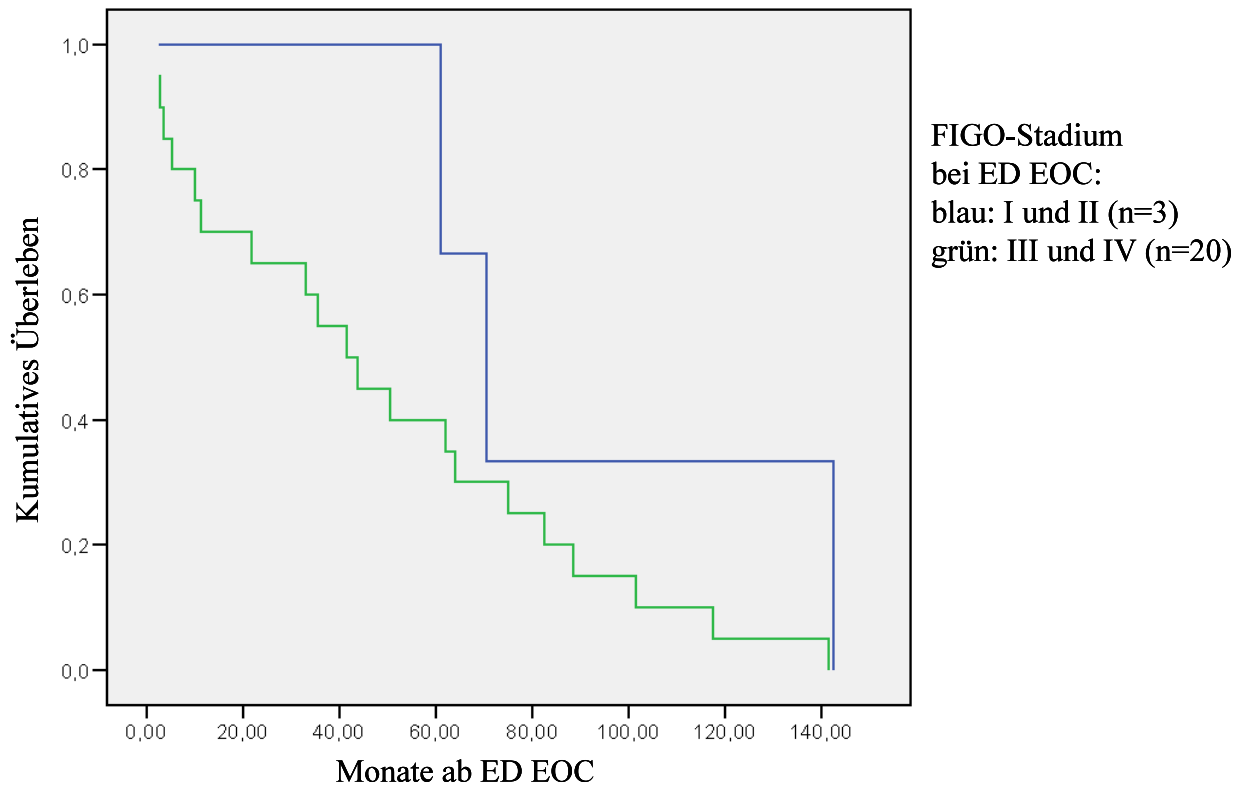


Abbildung 4.17: mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium bei ED EOC

Wurde die Primärerkrankung im FIGO-Stadium I und II diagnostiziert (n=3), so lag das kumulative Überleben beziehungsweise die mittlere Gesamtüberlebenszeit ab ED EOC bei 91,2 Monaten, bei Erstdiagnose in den FIGO-Stadien III und IV (n=20) betrug sie lediglich 49,6 Monate (p=0,120).

4.6.5 Prognose nach Grading

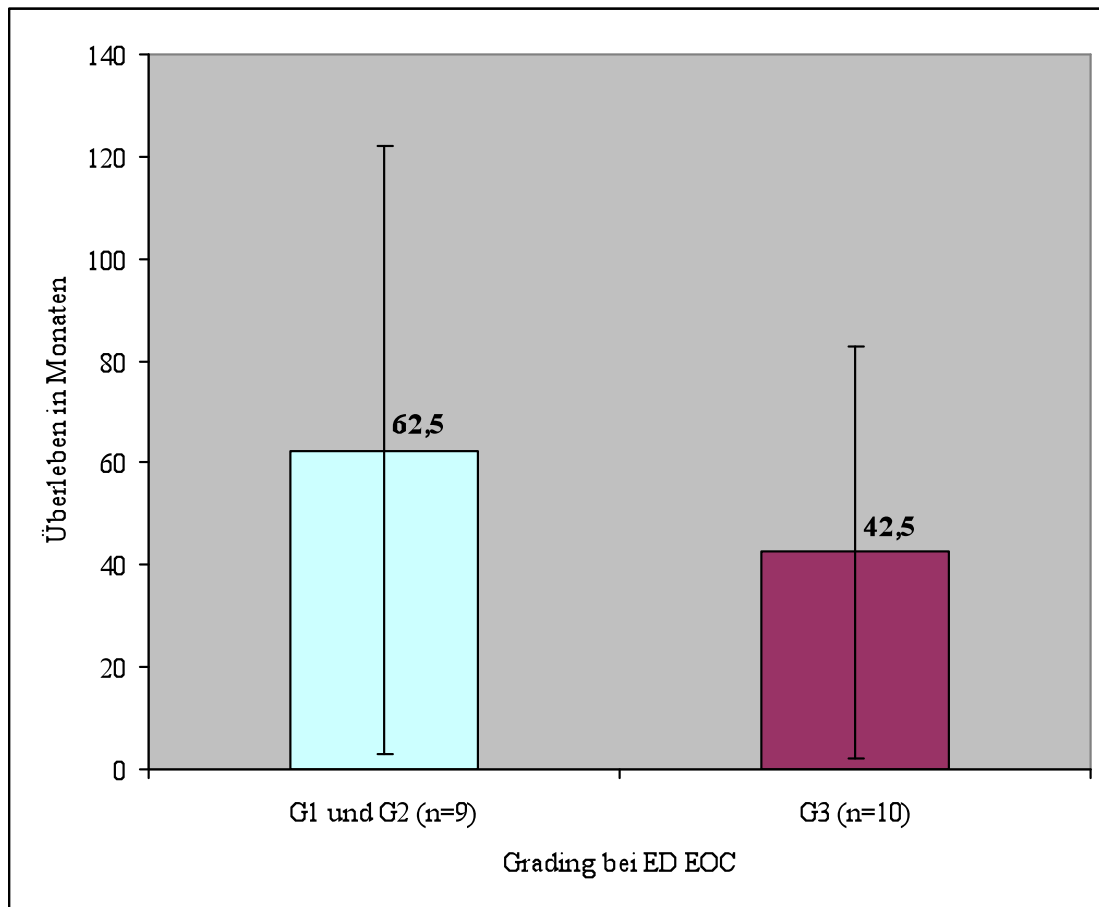


Abbildung 4.18: mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom histopathologischen Grading bei ED EOC

Patientinnen mit einem G1- oder G2-Karzinom (n=9) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC lebten im Mittel 62,5 Monate ab ED EOC, diejenigen mit einem G3-Karzinom (n=10) hatten ein mittleres Gesamtüberleben von 42,5 Monaten (p=0,354).

4.6.6 Prognose nach Tumorrest im Rahmen der Primäroperation

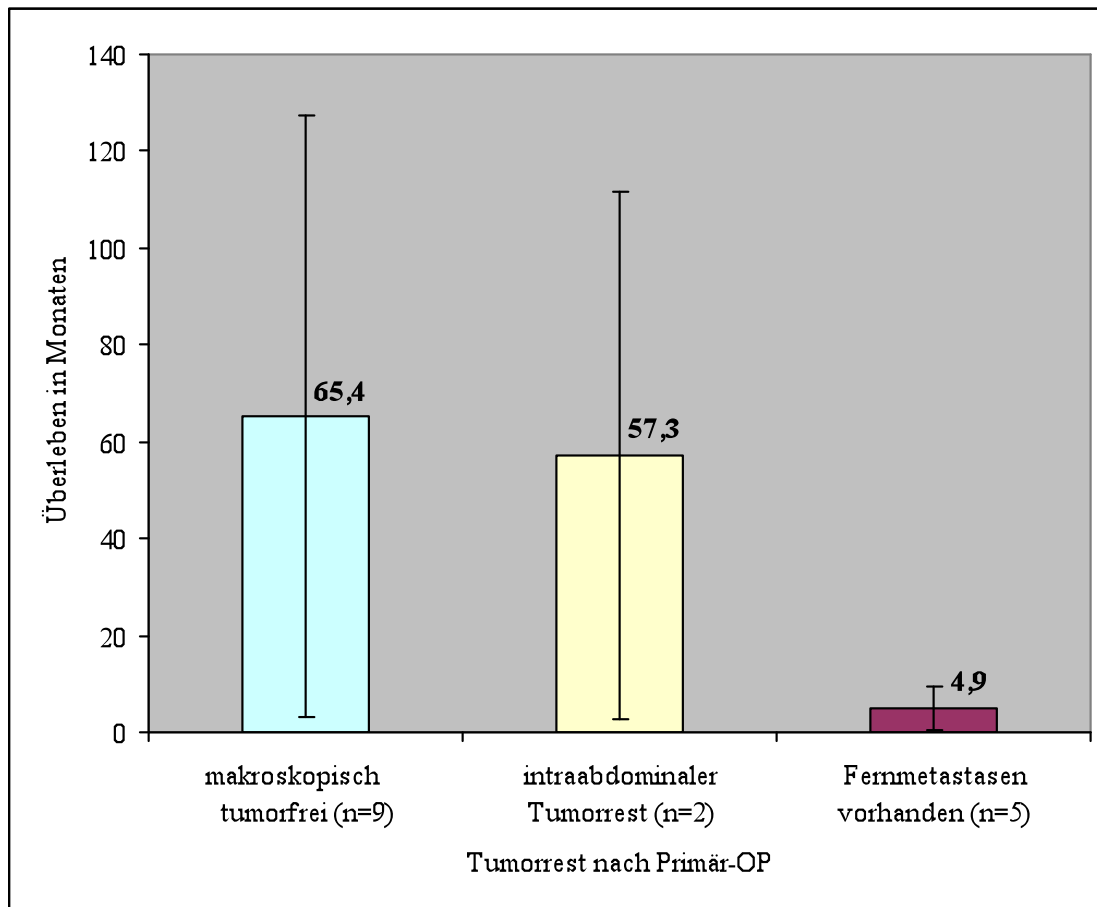


Abbildung 4.19: mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorrest nach Primär-OP

Bei erreichter makroskopischer Tumorfreiheit im Rahmen der Primäroperation (n=9) betrug das mittlere Gesamtüberleben ab ED EOC 65,4 Monate, bei einem intraabdominalen Tumorrest unabhängig von der Größe (n=2) ohne Fernmetastasen nur 57,3 Monate. Waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC bereits Fernmetastasen vorhanden (n=5), verkürzte sich das mittlere Gesamtüberleben ab ED EOC auf 4,9 Monate. Der Unterschied im mittleren Gesamtüberleben zwischen der Gruppe, bei der makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden konnte und der Gruppe, bei der bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen vorhanden waren, ist hoch signifikant (p=0,008).

4.6.7 Prognose nach Platinsensitivität im 1. Rezidiv

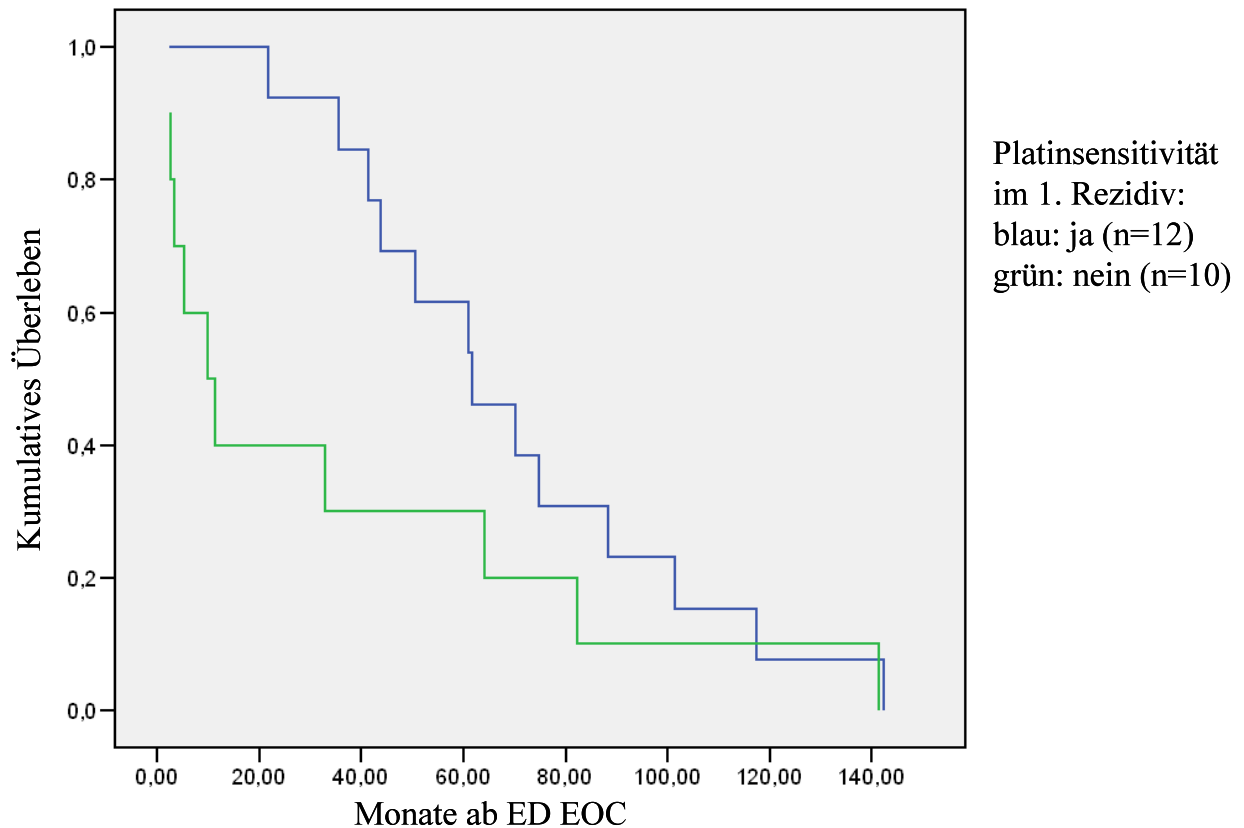


Abbildung 4.20: mittleres Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Platinsensitivität im 1. Rezidiv

Die Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt des 1. Rezidivs in einer platinsensiblen Erkrankungssituation befanden (n=13), hatten ein erstaunlich langes kumulatives Überleben beziehungsweise mittleres Gesamtüberleben ab ED EOC von 70,0 Monaten. Zehn Patientinnen wurden aufgrund eines im 1. Rezidiv platinresistenten Karzinoms behandelt und hatten mit 35,5 Monaten ein deutlich kürzeres mittleres Gesamtüberleben ab ED EOC (p=0,059).

4.6.8 Prognose nach Platinsensitivität zum Diagnosezeitpunkt ossärer Metastasen

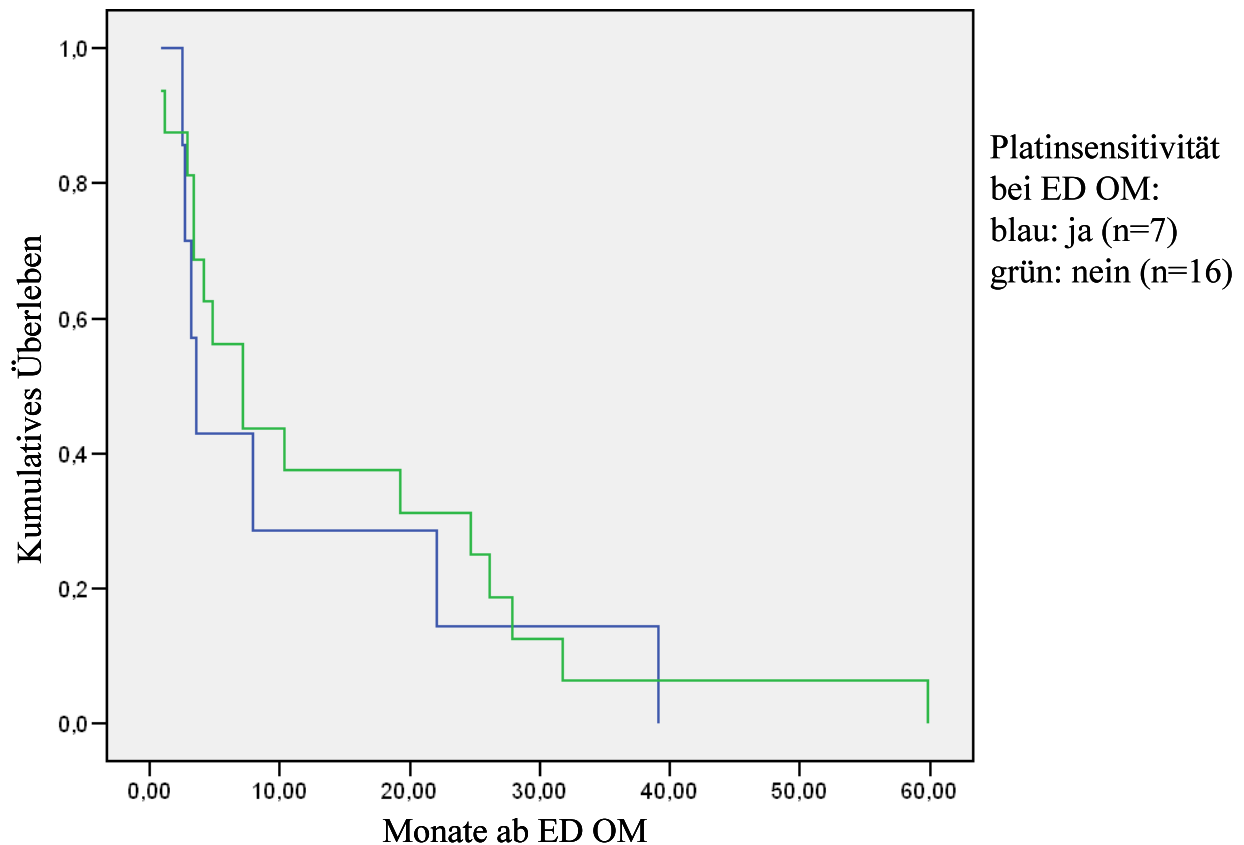


Abbildung 4.21: mittleres Überleben nach Platinsensitivität zum Zeitpunkt ED OM

Befanden sich die Patientinnen zum Zeitpunkt des Auftretens der ossären Metastasen in einer platin-sensiblen Erkrankungssituation oder hatten sie im Rahmen der Primärerkrankung keine platinhaltige Chemotherapie erhalten (n=7), so lebten sie ab ED OM im Mittel noch 11,8 Monate. War das EOC platinresistent (n=16), lebten sie im Mittel noch 14,7 Monate. Dieser Unterschied wurde mittels T-Test als signifikant bestätigt ($p=0,017$).

Eine gesonderte Gruppe stellen vier Patientinnen dar, welche an einem primär platinresistenten EOC erkrankt waren und bei denen bereits im Rahmen der Erstdiagnose eine ossäre Metastasierung vorlag. Diese vier Frauen, welche sich in Abbildung 4.20 und 4.21 jeweils im grün dargestellten Kollektiv befinden, hatten mit einem mittleren Gesamtüberleben – welches in diesen Fällen dem Überleben ab ED OM entspricht – von 3,3 Monaten die schlechteste Prognose.

4.6.9 Prognose nach zusätzlichen viszeralem Fernmetastasen

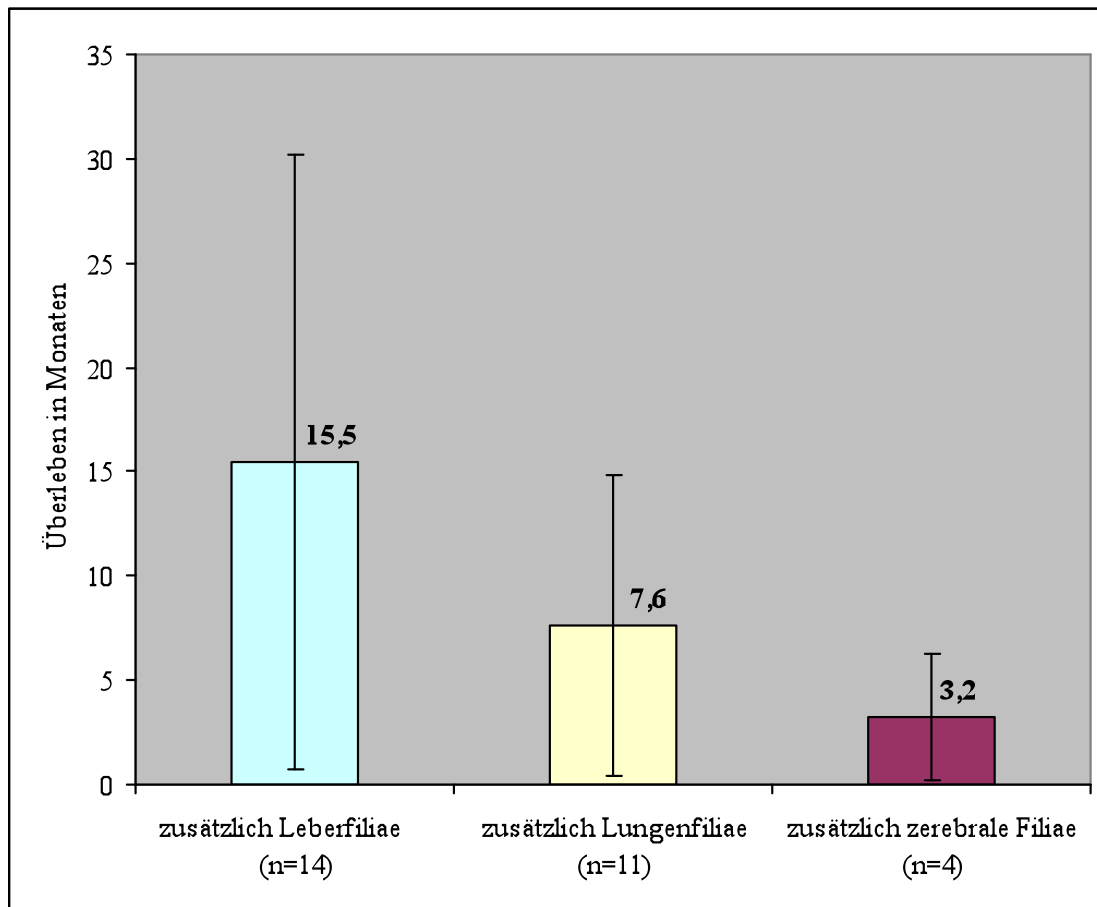


Abbildung 4.22: mittleres Überleben ab Diagnose von zusätzlichen Fernmetastasen (Mehrfachangaben möglich, siehe Kapitel 4.5.7.2)

Ab Diagnose der im Krankheitsverlauf neben ossären Metastasen zusätzlich auftretenden Fernmetastasen lag in unserem Kollektiv die mittlere Überlebenszeit von Patientinnen mit zusätzlichen Lebermetastasen (n=14) bei 15,5 Monaten (Median 9,9). Mit zusätzlichen pulmonalen Metastasen (n=11) lag sie bei 7,6 Monaten (Median 4,2) und ab Diagnose zusätzlicher zerebraler Metastasen (n=4) bei 3,2 Monaten (Median 1,5).

4.6.10 Prognose nach singulärer/multipler ossärer Metastasierung

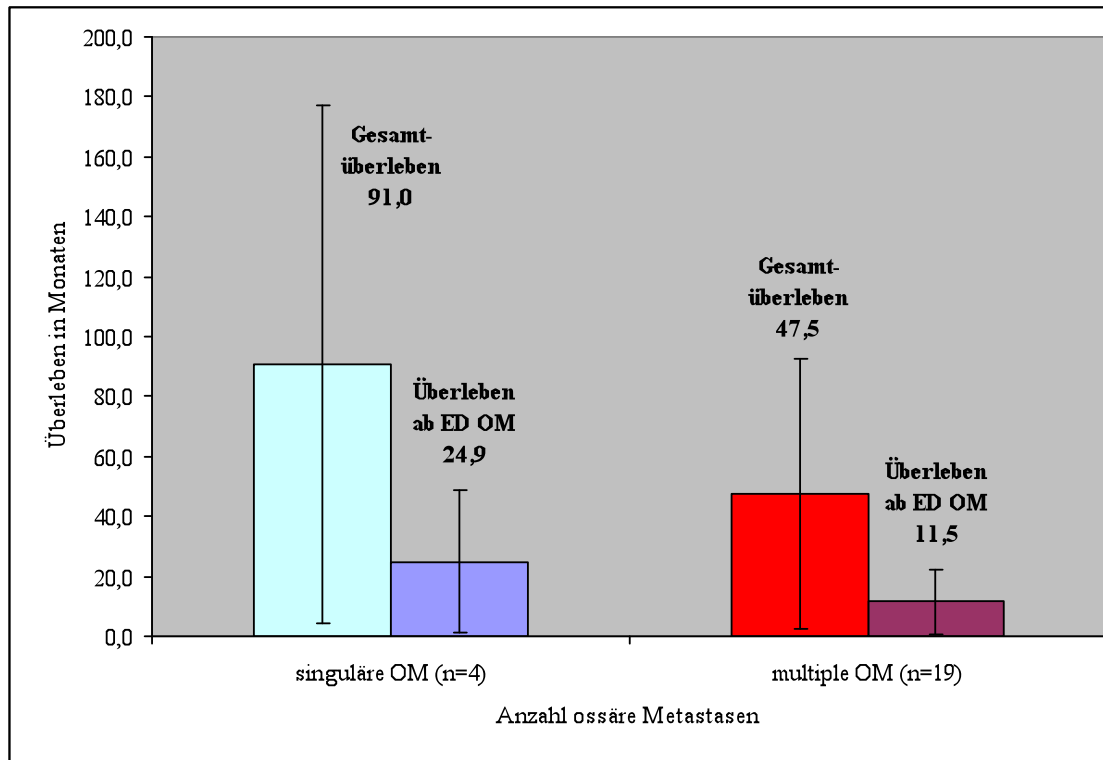


Abbildung 4.23: Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl OM: mittleres Gesamtüberleben und mittleres Überleben ab ED OM

Patientinnen mit multiplen ossären Metastasen (n=19) hatten ein mittleres Gesamtüberleben ab ED EOC von 47,5 Monaten, Patientinnen mit singulären ossären Metastasen (n=4) lebten im Mittel ab ED EOC noch 91,0 Monate, also mehr als doppelt so lange ($p=0,064$).

Die mittlere Überlebenszeit ab ED OM betrug bei Patientinnen mit multiplen ossären Metastasen 11,5 Monate, bei Patientinnen mit einer singulären ossären Metastase betrug sie im Mittel 24,9 Monate, also ebenfalls etwa doppelt so lange ($p=0,110$).

4.6.11 Prognose nach Vorliegen zusätzlicher viszeraler Filiae neben ossären Metastasen

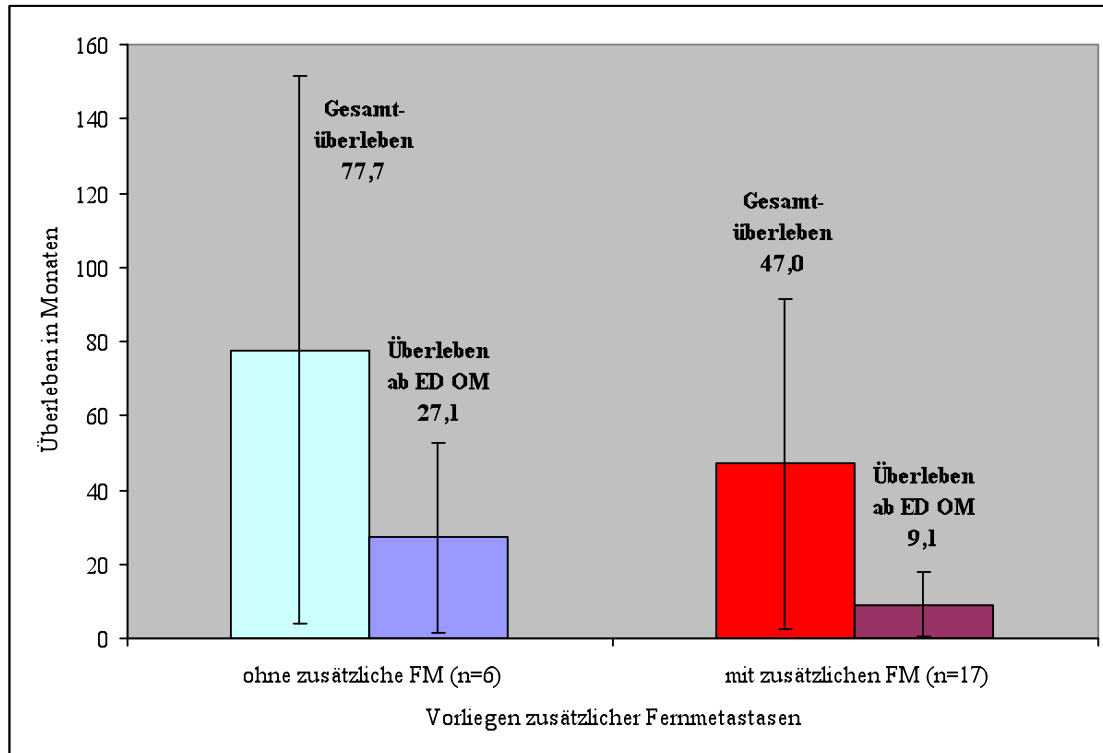


Abbildung 4.24: Überleben in Abhängigkeit von zusätzlichen viszeralem FM: mittleres Gesamtüberleben und mittleres Überleben ab ED OM

Patientinnen, welche außer ossären Filiae keine weiteren Fernmetastasen in Leber, Lunge oder Gehirn hatten (n=6), hatten ein mittleres Gesamtüberleben von 77,7 Monaten ab ED EOC. Traten zusätzlich viszerale Filiae auf (n=17), betrug die mittlere Gesamtüberlebenszeit deutlich weniger, nämlich 47,0 Monate ab ED EOC (p=0,136).

Auch die mittlere Überlebenszeit ab ED OM war in der Gruppe von Frauen ohne zusätzliche Fernmetastasen mit 27,1 Monaten deutlich länger als bei Patientinnen mit zusätzlichen viszeralem Filiae. Diese überlebten im Mittel 9,1 Monate ab ED OM (p=0,100).

4.6.12 Prognose nach Zeitpunkt des Auftretens ossärer Metastasen im Krankheitsverlauf

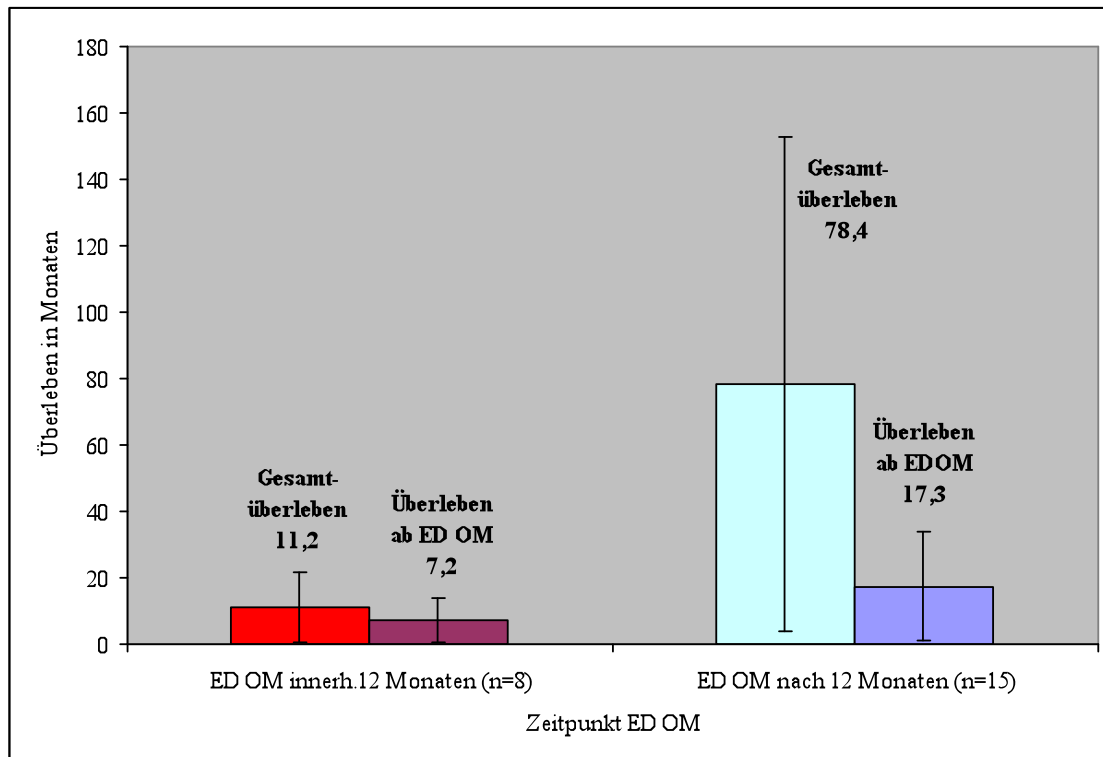


Abbildung 4.25: Überleben in Abhängigkeit vom Auftreten der OM im Krankheitsverlauf: mittleres Gesamtüberleben und mittleres Überleben ab ED OM

Traten ossäre Metastasen früh im Krankheitsverlauf auf, das heißt innerhalb der ersten zwölf Monate ab ED EOC (n=8), so betrug das mittlere Gesamtüberleben dieser Patientinnen ab Diagnose des EOC nur 11,2 Monate. Traten sie zu einem späteren Zeitpunkt auf, also frühestens 13 Monate nach ED EOC (n=15) so war das mittlere Gesamtüberleben mit 78,4 Monaten in diesem Patientenkollektiv deutlich länger. Dieser Unterschied wurde mittels T-Test als hoch signifikant eingestuft ($p=0,000001$).

Das mittlere Überleben ab Diagnose der ossären Metastasen betrug in der Gruppe von Patientinnen, bei denen die ossären Metastasen früh im Krankheitsverlauf auftraten nur 7,2 Monate, in der Gruppe von Frauen, bei denen ossäre Metastasen später diagnostiziert wurden, war es mit 17,3 Monaten ebenfalls deutlich länger ($p=0,072$).

4.7 Festlegung zweier Patientinnengruppen „early onset“ und „late onset“

Die genaue Analyse der einzelnen Krankheitsverläufe der 26 Patientinnen und vor allem die unter Punkt 4.6.12 präsentierten Zahlen zeigen, dass sich innerhalb des Kollektivs von Frauen mit ossären Metastasen eines EOC nochmals zwei verschiedene Gruppen unterscheiden lassen. Zum einen eine Gruppe von Frauen (n=8) – im weiteren Verlauf als Gruppe „early onset“ bezeichnet – bei denen ossäre Metastasen früh im Krankheitsverlauf auftraten. Dabei wurde „früh“ definiert als ein Auftreten ossärer Metastasen innerhalb von zwölf Monaten nach Erstdiagnose des EOC. Bei vier Frauen waren diese bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorhanden, bei einer Patientin wurde über die ossäre Metastasierung die Diagnose des EOC gestellt (Patientin Nr. 6 in Tabelle 4.8). Bei vier weiteren Frauen traten sie im Rahmen des 1. Rezidivs jeweils zwei, sechs, zehn und zwölf Monate nach ED EOC auf. Insgesamt befanden sich 75,0% dieser Frauen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im FIGO-Stadium IV. Das mittlere Gesamtüberleben in dieser Gruppe betrug 11,1 Monate ab ED EOC und 7,2 Monate ab ED OM (Abbildung 4.25 links). Weitere Charakteristika der Gruppe „early onset“ zeigt Tabelle 4.8:

Pat. Nr.	ED OM nach ED EOC (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)	Überleben ab ED OM (Monate)	Alter bei ED	FIGO bei ED	Anzahl Rezidive	ED OM in Rezidiv	multiple OM	andere FM
1	0	3,2	3,2	36	IV	0	primär	ja	ja
2	12,3	21,7	9,3	33	IIIC	2	1.	nein	ja
6	- 0,2	2,5	2,7	49	IV	0	primär	ja	ja
11	5,0	32,9	27,9	56	IIIC	10	1.	ja	ja
14	2,7	9,9	7,2	30	IV	1	1.	ja	ja
18	1,6	5,2	3,6	58	IV	0	primär	ja	nein
19	10,2	11,3	1,1	54	IV	1	1.	ja	ja
26	0	2,5	2,5	30	IV	0	primär	ja	ja
Gesamt:	8	4,0	11,2	7,2	43,3	1,8	0,5	87,5%	87,5%

Tabelle 4.8: einzelne Charakteristika von Patientinnen der Gruppe „early onset“

In der anderen Gruppe von Frauen mit EOC (n=15) traten die ossären Metastasen erst spät im Krankheitsverlauf auf, festgelegt als ein Auftreten frühestens 13 Monate, im Mittel jedoch erst 61,1 Monate nach ED EOC. Diese Gruppe wird im weiteren Verlauf als Gruppe „late onset“ bezeichnet. Bei keiner dieser Patientinnen lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC Fernmetastasen vor. Sie waren im Durchschnitt bei ED EOC 5,3 Jahre älter als die Patientinnen der Gruppe „early onset“. Das mittlere Gesamtüberleben in dieser Gruppe lag bei 78,4 Monaten, das Überleben ab ED OM bei 17,3 Monaten (Abbildung 4.25 rechts). In Tabelle 4.9 sind weitere Charakteristika der Gruppe „late onset“ zusammengefasst:

Pat. Nr.	ED OM nach ED EOC (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)	Überleben ab ED OM (Monate)	Alter bei ED	FIGO bei ED	Anzahl Rezidive	ED OM in Rezidiv	multiple OM	andere FM
3	116,2	142,4	26,2	54	IC	13	9	nein	ja
4	116,7	141,4	24,7	19	IIC	8	7	ja	nein
5	40,1	50,5	10,4	54	IIC	3	3	ja	ja
9	31,2	70,3	39,1	62	IIA	3	1	ja	nein
10	78,1	82,3	4,2	60	IIC	7	7	nein	ja
12	40,3	43,7	3,4	50	IIC	3	3	ja	nein
15	67,7	74,9	7,2	63	IIC	6	5	ja	ja
16	30,7	35,5	4,8	57	IIC	2	2	ja	ja
17	61,1	64,0	2,9	55	IIC	5	5	ja	ja
20	57,6	117,4	59,8	34	IIC	7	3	nein	nein
21	42,5	61,8	19,3	44	IIC	3	2	ja	ja
22	98,0	101,3	3,3	62	IIC	3	3	ja	ja
23	40,5	41,4	0,9	31	IIC	2	2	ja	ja
24	56,5	88,3	31,8	63	IIC	5	4	ja	nein
25	38,9	61,0	22,1	21	IA	4	1	ja	ja
Gesamt: 15	61,1	78,4	17,3	48,6		4,9	3,8	80,0%	66,7%

Tabelle 4.9: einzelne Charakteristika von Patientinnen der Gruppe „late onset“

Vergleicht man nun die beiden Gruppen, fällt auf, dass die Krankheitsverläufe der Gruppe „early onset“ deutlich kürzer sind als die in der Gruppe „late onset“. Aber auch hinsichtlich anderer Kriterien finden sich deutliche Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen. Diese werden in Tabelle 4.10 zusammengefasst:

Kriterium	Gruppe "early onset"	Gruppe "late onset"	p
Anzahl Pat.	8	15	
Mittl. Gesamtüberleben ab ED EOC	11,2 Monate	78,4 Monate	0,000001
Mittleres Überleben ab ED OM	7,0 Monate	17,3 Monate	0,072
Alter bei ED	43,3 Jahre	48,6 Jahre	0,402
Anteil prämenopausaler Pat.	62,5%	33,3%	0,179
Familiäre Häufung	25,0%	13,3%	
FIGO bei ED	75% FIGO IV 25% FIGO III	80% FIGO IIC 20% FIGO IC-IIA	0,175
LK paraaortal bei ED	in 3 von 3 Fällen positiv	in 1 von 3 Fällen positiv	
Durchschnittliche Anzahl Rezidive	1,8	4,9	0,029
OM singulär/multipel	87,5% multipel	80,0% multipel	0,651
Nur OM im Krankheitsverlauf	12,5% nur OM	33,3% nur OM	

Tabelle 4.10: Vergleich der Gruppen bzgl. Der Häufigkeit des Auftretens verschiedener Kriterien

Keine Korrelation innerhalb der beiden Gruppen gab es bezüglich des histologischen Subtyp, des histopathologischen Gradings oder des intraabdominalen Tumorrestes nach der Primäroperation. Auch das Vorhandensein von Aszites bei Primärdiagnose spielte bezüglich des Auftretenszeitpunktes ossärer Metastasen keine Rolle. Das Erscheinungsbild ossärer Metastasen, gekennzeichnet zum Beispiel durch deren Lokalisation oder Rate an pathologischen Frakturen unterscheidet sich in den beiden Gruppen ebenfalls nicht.

5 Diskussion

Das Ovarialkarzinom ist das dritthäufigste Genitalkarzinom der Frau und stellt unter den gynäkologischen Tumoren die häufigste Todesursache dar. Ossäre Metastasen eines EOC sind ausgesprochen selten und Informationen zu diesem Thema nur in sehr begrenztem Ausmaß vorhanden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Krankheitsverläufe von Patientinnen mit ossären Metastasen eines EOC retrospektiv zu analysieren, um mehr Informationen vor allem auch über die prognostische Relevanz von ossären Filiae zu erlangen.

Das von uns präsentierte Kollektiv ist aktuell mit 26 Patientinnen die weltweit größte ante mortem untersuchte Kohorte von Frauen mit EOC und ossären Metastasen. In der von Clain veröffentlichten Studie über sekundäre maligne Erkrankungen des Knochens befanden sich elf Patientinnen mit einer ante mortem diagnostizierten ossären Metastasierung auf dem Boden eines Ovarialkarzinoms (Clain 1965). In allen weiteren Veröffentlichungen fanden sich maximal drei Frauen, auf die diese Kriterien zutrafen. Selbst in Autopsiestudien wurde eine maximale Zahl von zwölf Patientinnen mit EOC und ossären Metastasen angegeben, lediglich Rose et al. beschrieben in der größten bisher post mortem durchgeführten Studie über die metastatischen Manifestierungen bei unterschiedlichen histologischen Typen des Ovarialkarzinoms eine Subgruppe von 43 Frauen mit ossären Metastasen (Rose et al. 1989). Im Folgenden sollen die Unterschiede und Gemeinsamkeiten unseres Kollektivs im Vergleich zu Patientinnen, welche an einem EOC ohne ossäre Filiae erkrankt sind, unter Berücksichtigung prognostischer Faktoren herausgearbeitet werden.

5.1 Deskriptive Analyse des Patientinnenkollektivs und der Krankheitsverläufe

In der vorliegenden Arbeit beträgt das mittlere Alter des Patientinnenkollektivs zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines EOC 47,6 Jahre. Dieser Diagnosezeitpunkt befindet sich im Mittel zehn Jahre vor dem in der Literatur berichteten Altersgipfel von etwa 60 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms (Fotopoulou et al. 2009, Sehouli et al. 2003). Das Verhältnis von prä- zu postmenopausalen Patientinnen ist in unserem Patientenkollektiv 42,3% zu 57,7%. In der Literatur findet man auf das Ovarialkarzinom bezogen eine Verteilung von 20% prämenopausalen zu 80% postmenopausalen Patientinnen. Es scheint also, dass jüngere Patientinnen, die an einem EOC erkranken, ein höheres Risiko für eine ossäre Metastasierung haben.

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen FIGO-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC in unserer Patientengruppe unterscheidet sich kaum von den in der Literatur beschriebenen Werten für das Ovarialkarzinom. Zu bemerken ist, dass die prozentuale Häufigkeit der einzelnen FIGO-Stadien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms in der Literatur eine große Bandbreite besitzt. So findet man für das FIGO-Stadium I eine Häufigkeitsspanne von 10-40%, für das Stadium FIGO II 7-18%, für FIGO III-Stadien 33-76% und für das Stadium FIGO IV 6-25% (Carnino et al. 1997, Chen et al. 1983, Grospietsch et al. 1986, Junor et al. 1999, Kanazawa et al. 1999, Tsuruchi et al. 1993). Legt man zugrunde, dass 75% der Ovarialkarzinome in den späten FIGO-Stadien III und IV erstdiagnostiziert werden (Bookman 2005, Heintz et al. 2006, Lichtenegger et al. 1998, Sehouli et al. 2004, Sehouli et al. 2003), so ist dieser Prozentsatz in unserem Kollektiv etwas höher. Es befanden sich 22 von 26 Patientinnen (85%) bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im FIGO-Stadium III (n=15) oder IV (n=7). Das Risiko für eine ossäre Metastasierung scheint also bei den Patientinnen, welche sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in einem fortgeschritteneren FIGO-Stadium befinden, erhöht zu sein, andererseits schließt ein frühes FIGO-Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine ossäre Metastasierung im Krankheitsverlauf nicht aus.

In dieser Studie treten ossäre Metastasen unabhängig vom histologischen Subtyp des EOC auf. Die prozentuale Verteilung entspricht der in der Literatur beschriebenen Verteilung bei Ovarialkarzinomen von 50-78% seröser, 8-21% endometrioider und 1-14% muzinöser Ovarialkarzinome (Burghardt et al. 1986, di Re et al. 1996, Eisenkop et al. 1992, Schmidt-Matthiesen et al. 2000, Wiltshaw et al. 1985). Der histologische Subtyp scheint also keinen Einfluss auf die Inzidenz ossärer Metastasen eines EOC zu haben. Zu diesem Ergebnis kamen auch Bergman und Dvoretzky et al. (Bergman 1966, Dvoretzky et al. 1988), auch Abdul-Karim et al. konnten in einer späteren Studie bei unterschiedlichen histologischen Subtypen eine ossäre Metastasierung nachweisen (Abdul-Karim et al. 1990).

Bezüglich des histopathologischen Gradings kommen in unserem Kollektiv sämtliche Differenzierungsgrade vor, die prozentuale Verteilung deckt sich ebenfalls mit den in der Literatur angegebenen Werten bezogen auf das Ovarialkarzinom. Die Angaben über Inzidenzen variieren für gut differenzierte Tumoren (G1) zwischen 0,9-28%, für mäßig differenzierte Tumoren (G2) zwischen 15-40% und für schlecht differenzierte Tumoren (G3) zwischen 36-79% (Chen et al. 1983, Eisenkop et al. 2000, Junor et al. 1999, Kohler et al. 1998, Munkarah et al. 1997). Die Vergleichbarkeit der Studien ist jedoch eingeschränkt, da die einzelnen Kriterien des

Grading von den Untersuchern oft subjektiv bewertet werden und eine einheitliche Definition nicht vorliegt. Bezüglich des Auftretens ossärer Metastasen eines EOC fanden Abdul-Karim et al. und Mettler et al. eine ossäre Filialisierung nur bei G3-Karzinomen (Abdul-Karim et al. 1990, Mettler et al. 1982). Im Gegensatz dazu sahen Dvoretzky et al. und Bergman et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten ossärer Metastasen und dem Grading (Bergman 1966, Dvoretzky et al. 1988). Auch wir konnten keine Korrelation zwischen der Inzidenz ossärer Metastasen und dem histopathologischen Grading finden.

Sieben Patientinnen unseres Kollektivs hatten primär einen histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenbefall, drei waren nodal negativ. Der Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose ist demnach in unserem Kollektiv keine obligate Voraussetzung für das Auftreten ossärer Metastasen. Damit bestätigen wir die Ergebnisse von Rose et al.. Sie fanden in ihrer Autopsiestudie bei Patientinnen mit ossären Metastasen eines Ovarialkarzinoms zwar einen signifikant höheren Anteil an Lymphknotenmetastasen, aber auch Patientinnen, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC nodal negativ waren, jedoch im weiteren Krankheitsverlauf ossäre Metastasen entwickelten (Rose et al. 1989).

Bei zehn Patientinnen unseres Kollektivs war in der Primärsituation Aszites nachweisbar. Vier waren frei von Aszites. In zwölf Fällen wurden keine Angaben über das Vorhandensein eines malignen Aszites gemacht. Diese Zahlen machen eine Assoziation zwischen Vorhandensein von Aszites in der Primärsituation und dem Auftreten ossärer Metastasen eher unwahrscheinlich.

In unserer Studie beträgt die Inzidenz ossärer Metastasen bei Patientinnen mit EOC 1,5%. Diese Zahl liegt etwas über der in der Literatur angegebenen Inzidenz ante mortem diagnostizierter ossärer Metastasen eines Ovarialkarzinoms von im Mittel 1,1% (Tabelle 5.1):

Erstautor	Jahr	Pat. mit OM	Pat. mit Ovarial-CA	Inzidenz OM (%)	95%-Konfidenzintervall (%)
Clain et al.	1965	11	576	1,9	0,8 - 3,0
Riggs et al.	1965	0	44	0,0	0,0
Brufmann et al.	1978	1	143	0,7	-0,7 - 2,1
Mettler et al.	1981	3	91	3,3	-0,4 - 7,0
Harbert et al.	1982	0	40	0,0	0,0
Karkavitsas et al.	1988	0	37	0,0	0,0
Kumar et al.	1992	3	103	2,9	-0,3 - 6,2
Dinh et al.	1995	2	90	2,2	-0,8 - 5,3
Sood et al.	1999	0	130	0,0	0,0
Hess et al.	1999	2	215	0,9	-0,4 - 2,2
Cormio et al.	2003	2	162	1,2	-0,5 - 2,9
Tiwari et al.	2007	1	189	0,5	-0,5 - 1,6
Chen et al.	2008	1	90	1,1	-1,1 - 3,3
Cheng et al.	2009	1	665	0,2	-0,1 - 0,4
Gesamt:		27	2575	1,1%	0,6 - 1,4%
Eigene Ergebnisse:	2010	26	1717	1,5%	0,9 - 2,1%

Tabelle 5.1: Inzidenz ossärer Metastasen eines Ovarialkarzinoms in klinischen Studien

Gründe für die allgemein niedrige Inzidenz ossärer Metastasen könnten sein, dass das Ovarialkarzinom eher spät hämatogen metastasiert. Brufman et al. erklärten in den 80er Jahren die niedrige Inzidenz von ossären Metastasen damit, dass Patientinnen mit Ovarialkarzinom an ihrem lokalen Tumor sterben, und somit die späte hämatogene Metastasierung in den Knochen nicht mehr erleben (Brufman et al. 1978). Eine weitere Erklärung für die niedrige Inzidenz könnte das Nichterkennen ossärer Metastasen aufgrund deren Seltenheit bei diesem Krankheitsbild und fehlender spezifischer Symptome sein. In einer Studie von Majumdar et al. zu dem Thema Übersehen von pathologischen ossären Befunden in der Bildgebung wurden bei 72 Patienten mit einer moderaten bis schweren Wirbelkörperfraktur nur 43 Frakturen (59,7%) im radiologischen Befund erwähnt (Majumdar et al. 2005). Es könnte also durchaus sein, dass ossäre Metastasen zum Beispiel im Abdomen-CT übersehen werden, wenn nicht explizit danach geschaut wird. Darüber hinaus erhöht das seltene Vorkommen einer ossären Metastasierung des

EOC dieses Risiko des Übersehens, da der befundende Radiologe nicht wie bei anderen Malignomen, zum Beispiel dem häufig ossär metastasierenden Mammakarzinom, sensibilisiert ist, auf ossäre Metastasen zu achten. Dies würde auch das deutlich häufigere Vorkommen von ossären Metastasen in Autopsiestudien erklären, bei denen systematisch das Vorhandensein ossärer Metastasen untersucht wird (Tabelle 5.2):

Erstautor	Jahr	Pat. mit OM	Pat. mit Ovarial-CA	Inzidenz OM (%)	95%-Konfidenzintervall (%)
Bergman et al.	1966	12	86	14,0	6,6 - 21,3
Julian et al.	1974	3	72	4,2	0,5 - 8,8
Dvoretzky et al.	1988	11	94	11,7	5,2 - 18,2
Rose et al.	1989	43	381	11,3	8,1 - 14,5
Abdul-Karim et al.	1990	8	114	7,0	2,3 - 11,7
Reed et al.	2000	11	73	15,1	6,9 - 23,3
Guth et al.	2007	12	166	7,2	3,3 - 11,2
Gesamt:		100	968	10,3%	8,4% – 12,3%

Tabelle 5.2: Inzidenz ossärer Metastasen eines Ovarialkarzinoms in Autopsiestudien

Vergleicht man die Inzidenz in Autopsiestudien von 10,3% mit der von ante mortem diagnostizierten ossären Metastasen, so wird deutlich, dass die Dunkelziffer bei etwa 90% liegt. Anders formuliert: 9,0% aller Patientinnen mit EOC haben nicht diagnostizierte ossäre Metastasen. Hier wird eine große diagnostische Lücke offenbart. Verschiedene Autoren sind der Meinung, dass die Inzidenz von Fernmetastasen – und somit auch von ossären Metastasen – beim Ovarialkarzinom in Zukunft steigen wird. Als Grund hierfür wird eine steigende Lebenserwartung durch verbesserte Therapieschemata genannt, da durch ein längeres Gesamtüberleben mehr Zeit für eine hämatogene Streuung und das Entstehen von Fernmetastasen bleibt (Reed et al. 2000, Rose et al. 1989). Umso wichtiger erscheint es uns, die diagnostische Lücke bezüglich ossärer Metastasen zu schließen, um deren große Dunkelziffer senken zu können.

Bezüglich der Lokalisation ossärer Metastasen deckt sich die prozentuale Verteilung in unserem Patientenkollektiv – mit einem Schwerpunkt im Bereich der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule und dem knöchernen Becken – mit dem Verteilungsmuster ossärer Metastasen anderer Primärtumoren und bestätigt auch die Angaben in der Literatur über ossäre Metastasen des EOC. Innerhalb unseres Patientinnenkollektivs können wir allerdings eine

Unterrepräsentation von zum Beispiel asymptomatischen ossären Metastasen im Bereich der Extremitäten oder des Schädels nicht völlig ausschließen, da nur 20 von 26 Patientinnen ein Skelettszintigramm erhalten haben, in dem auch diese wahrscheinlich diagnostiziert worden wären. Theoretisch wäre in diesen Bereichen also ein höherer Prozentsatz an ossären Metastasen denkbar. Auch in den wenigen Studien über ossäre Metastasen eines EOC, in denen Angaben über die Lokalisation zu finden sind (Tabelle 5.3), ist nicht in jedem Falle eine systematische Untersuchung des gesamten Skelettsystems – sei es durch bildgebende Verfahren oder im Rahmen der Autopsieuntersuchung – erfolgt.

Autor	Jahr	Pat. mit OM	singulär/multipel	Wirbelsäule	Rippen/Sternum	Becken	Extremitäten	Schädel
Bergman et al.	1966	12	keine Angaben	2				
Brufmann et al.	1978	1	singulär				1	
Mettler et al.	1981	3	keine Angaben	3				
Dauplat et al.	1987	3	keine Angaben	2		1	1	
Abdul-Karim et al.	1990	2	keine Angaben	6	3	1	1	2
Turan et al.	1990	1	singulär				1	
Kumar et al.	1992	3	multipel	3	3	3		3
Noguchi et al.	1992	1	multipel		1			
Dinh et al.	1995	2	multipel	2	2	2	2	2
Sansom et al.	1999	1	singulär			1		
Kingston et al.	2001	1	singulär				1	
Sher-Ahmed et al.	2001	1	multipel		1			
Petty et al.	2002	1	singulär			1		
Chang et al.	2006	1	multipel		1			
Pavlakis et al.	2006	1	singulär		1			
Tiwari et al.	2007	1	singulär	1				
Chen et al.	2008	1	multipel	1				
Baize et al.	2009	1	singulär			1		
Gesamt:				20	12	10	7	7
Eigene Ergebnisse	2010	26	singulär: 5 multipel: 21	HWS: 7 BWS: 16 LWS: 17	9	16	4	2

Tabelle 5.3: Lokalisation und Anzahl ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms (Mehrfachangaben möglich)

In unserem Kollektiv handelt es sich in 21 Fällen (80,8%) um eine multiple ossäre Metastasierung und in fünf Fällen (19,2%) um singuläre ossäre Metastasen. Hierbei liegt in zwei

Fällen wahrscheinlich eine Infiltration des Knochens vor, d.h. eine Destruktion per continuitatem durch den unmittelbar anliegenden intraabdominalen Tumor. Diese Verteilung deckt sich mit den Angaben von Liu et al. über Knochenmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren. Hier liegt in 83,4% der Fälle eine multiple Metastasierung des Primärtumors in den Knochen vor (Liu et al. 2010). In der Literatur über ossäre Metastasen des EOC wurden in lediglich 17 Fällen Angaben bezüglich der Lokalisation gemacht, achtmal handelte es sich um eine singuläre, neunmal um eine multiple Metastasierung (Tabelle 5.3).

Symptomatisch wurden ossäre Metastasen in unserem Kollektiv in 66,7% der Fälle (n=16) durch Schmerzen, in 33,3% (n=8) kam es aufgrund der ossären Metastasierung zu einer pathologischen Fraktur, bei vier Patientinnen (16,7%) zu neurologischen Symptomen. Sieben Frauen (29,2%) mit ossären Metastasen hatten keinerlei Beschwerden. Diese prozentuale Verteilung deckt sich weitestgehend mit den Angaben in der Literatur über Symptome ossärer Metastasen des EOC (Tabelle 5.4):

Autor	Jahr	Pat. mit OM	Schmerzen	Schwellung	patholog. Fraktur	neurolog. Ausfälle	asymptomatisch
Mettler et al.	1981	3	3				
Dauplat et al.	1987	3	3				1
Turan et al.	1990	1	1	1	1		
Kumar et al.	1992	3	1	1	1		
Noguchi et al.	1992	1					1
Dinh et al.	1995	2	1				1
Sansom et al.	1999	1			1		
Kingston et al.	2001	1	1				
Sher-Ahmed et al.	2001	1	1				
Petty et al.	2002	1	1			1	
Chang et al.	2006	1	1				
Pavlakis et al.	2006	1	1	1			
Tiwari et al.	2007	1	1				
Chen et al.	2008	1	1		1		
Baize et al.	2009	1	1				
Gesamt:		22	17	3	4	1	3
Eigene Ergebnisse	2010	24	16		8	4	7

Tabelle 5.4: Symptomatik ossärer Metastasen des Ovarialkarzinoms (Mehrfachangaben möglich)

Ebenso entsprechen unsere Ergebnisse den Angaben über Symptome ossäre Metastasen anderer Primärtumoren in der Literatur (Clain 1965, Liu et al. 2010, Mettler et al. 1982). Daraus lässt sich folgern, dass die Symptome ossärer Metastasen unabhängig vom Primarius sind, und dass auch bei einer beschwerdefreien Patientin das Vorliegen ossärer Metastasen nicht auszuschließen ist.

Im Hinblick auf die Diagnostik einer ossären Metastasierung haben wir bildgebende Verfahren, histopathologische Untersuchungen und Laborparameter analysiert. Hinsichtlich des Verhaltens von Laborparametern wie der Alkalischen Phosphatase oder des Kalziums im Serum konnten wir keine Korrelation zum Auftreten einer ossären Metastasierung feststellen. Die wenigen Fallzahlen, in denen eine histopathologische Untersuchung der ossären Metastasen erfolgte (n=7), welche in zwei Fällen falsch-negativ war, scheinen die in der Literatur beschriebene hohe Zahl von falsch-negativen Ergebnissen zu bestätigen (Pavlakakis et al. 2006). Auch in unserer Studie wurde die Diagnose einer ossären Metastasierung fast ausschließlich durch bildgebende Verfahren gestellt beziehungsweise bestätigt. Im Hinblick auf die Diagnostik ist hier nochmals darauf hinzuweisen, dass 96% der ossären Metastasen des EOC im CT-Abdomen-Fenster zu detektieren wären. Das CT ist aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität nachweislich eines der besten Verfahren, eine ossäre Metastasierung frühzeitig zu diagnostizieren (Hricak et al. 2007, Muindi et al. 1983). Auch in unserem Kollektiv konnte durch ein CT in 88% der Fälle eine ossäre Metastasierung sicher nachgewiesen werden, in nur zwei Fällen war der CT-Befund falsch-negativ, eine weiterführende Bildgebung aufgrund eines fraglich positiven Befundes wurde nur in einem Falle empfohlen. Hinzu kommt die weitgehend flächendeckende Verfügbarkeit dieses Verfahrens. Ähnlich gute Ergebnisse erzielte in unserer Studie nur das deutlich kostenintensivere MRT, welches zusätzlich in einer geringeren Anzahl von Kliniken zur Verfügung steht. Wir betonen dies vor allem aufgrund der Tatsache, dass jede Patientin mit EOC im Krankheitsverlauf häufig ein Kontroll-CT erhält. Dabei werden jedoch selten die miterfassten ossären Strukturen beurteilt. Würde dies geschehen, könnten ossäre Metastasen – vor allem auch die asymptomatischen – ohne finanziellen Mehraufwand früher erkannt und behandelt werden. Aufgrund unserer einschlägigen Ergebnisse empfehlen wir nachdrücklich, bei jedem durchgeführten Abdomen-CT die routinemäßige Frage nach Ausschluss einer knöchernen Metastasierung zu stellen. Denn aufgrund dessen, dass 96% aller ossären Metastasen in dem von einem Abdomen-CT erfassten Abschnitt lokalisiert sind, und das CT aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität sehr gut und frühzeitig ossäre Läsionen nachweisen kann, könnte das Risiko des Übersehens vor allem asymptomatischer ossärer Filiae minimiert werden und somit

die Dunkelziffer ossärer Metastasen eines EOC gesenkt werden. So würden der Patientin die Vorteile eines frühestmöglichen Therapiebeginnes zugute kommen.

Zur Standardtherapie ossärer Metastasen gehört die Gabe von Bisphosphonaten. In unserem Patientenkollektiv erhielten bis auf drei Frauen alle Patientinnen eine Bisphosphonat-Therapie ab Diagnose der ossären Metastasen. Daten zur Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei ossären Metastasen eines EOC im Speziellen existieren nicht. In zahlreichen Studien andere Malignome betreffend konnte für Bisphosphonate nicht nur eine Reduktion der Anzahl ossärer Komplikationen, ein späteres Auftreten von Komplikationen und ein geringerer Bedarf an Analgetika oder palliativer Strahlentherapie nachgewiesen werden, sondern es zeigte sich sogar eine direkte antitumorale Wirkung der Bisphosphonate (Coleman 2002b, Hortobagyi et al. 1998, Lipton et al. 2000, Paterson 1997, Theriault et al. 1999). Es existieren zahlreiche Studien an Zellkulturen, die einen apoptoseinduzierenden Effekt von Bisphosphonaten auf maligne Zellen nachweisen können (Diel 2000, Fromigue et al. 2000, Green 2003). Ebenso wird der Einfluss der Bisphosphonate auf die Adhäsion von Tumorzellen diskutiert. So zeigt sich in in-vitro-Untersuchungen eine verminderte Bindung von Mammakarzinom- und Prostatakarzinomzellen an die Knochenmatrix (Boissier et al. 2000). Neuere Studien können eine Wirkung von Zoledronat auf die Angiogenese nachweisen (Wood et al. 2002) und eine gesteigerte Apoptose von Tumorzellen unter Bisphosphonattherapie in vivo belegen (Green 2000, Hiraga et al. 2001, Radl et al. 1985). In der aktuellen ZO-Fast-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom die Gabe von Zoledronat upfront die Rate an DFS-Ereignissen, das heißt Ereignisse, welche ein krankheitsfreies Überleben beenden, in einem Follow-up von 24 Monaten auf 5,3% senken kann. Im Vergleich lag in der Kontrollgruppe, welche Zoledronat bei Bedarf erhielt, die Rate an DFS-Ereignissen bei 8,8% (Coleman 2009, Eidtmann et al. 2008). Auch in der AZURE-Studie, in der 3360 Patientinnen im Rahmen einer standardisierten neoadjuvanten Therapie diese entweder mit oder ohne Zoledronat erhielten, zeigte sich, dass bei den Patientinnen, die mit Zoledronat behandelt worden waren, eine deutlich kleinere residuelle Tumorgroße nachzuweisen war und in doppelt so vielen Fällen eine pathologisch komplette Remission erzielt werden konnte. Aktuelle Studien zeigen weiterhin, dass durch neoadjuvante Gabe von Bisphosphonaten sogar eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom erreicht werden kann (Galvez-Munoz et al. 2010). Die Wichtigkeit der frühzeitigen Diagnose einer ossären Metastasierung wird hierdurch nochmals untermauert. Denn durch eine frühe Diagnose wird ein früher Therapiebeginn mit Bisphosphonaten ermöglicht, welche nicht nur die Morbidität ossärer Metastasen reduzieren oder

herauszögern, sondern neuesten Studien zufolge sogar Hoffnung geben, auch das Überleben von Patientinnen mit EOC verlängern zu können.

In der Literatur ist das Ansprechen ossärer Metastasen des EOC nur im Rahmen von wenigen Fallkasuistiken dokumentiert worden. Eine Aussage über das Ansprechen ossärer Metastasen des EOC war somit aufgrund fehlender systematischer Untersuchungen bisher nicht möglich. Betrachtet man in unserer Patientengruppe das Ansprechen ossärer Metastasen des EOC auf sämtliche Therapiekonzepte (Chemotherapie, Bisphosphonate, Analgetika, Radiotherapie und Operation) über den gesamten Krankheitsverlauf ab ED OM, so lässt sich sagen, dass bei 12 von 17 Patientinnen (70,6%) die ossäre Metastasierung trotz Therapie progredient verläuft, bei vier Patientinnen (23,5%) bleibt sie unter der Therapie stabil. Ein Complete Response konnte durch Resektion einer singulären ossären Metastase im Rahmen der Primäroperation bei einer Patientin erreicht werden, das Follow-up beträgt bisher allerdings nur 14,7 Monate. Zusätzlich ist zu bemerken, dass das Ansprechen der ossären Metastasen des EOC nicht konform dem Ansprechen der restlichen Tumormanifestationen verläuft. Das heißt, ein Progressive Disease intraabdominal kann mit einem Stable Disease der ossären Metastasen einher gehen, der umgekehrte Verlauf ist aber ebenso möglich. Größere Fallzahlen über das Ansprechen ossärer Metastasen verschiedener maligner Tumoren beschreibt die aktuelle Studie von Liu et al.. Hier werden Behandlungskonzepte von Chemotherapie, Hormontherapie, Radiotherapie, Operation, Bisphosphonaten und Analgetika verglichen. Der Erfolg bezüglich Schmerzbefreiung lag bei 98,5%. In 72,2% ließ sich bildgebend ein Ansprechen der ossären Metastasen auf die durchgeführten Therapien nachweisen (Liu et al. 2010). Dieses bessere Ansprechen ossärer Metastasen auf die Therapie lässt sich dadurch erklären, dass ossäre Metastasen anderer Primärtumoren eventuell Chemotherapie-sensitiver oder strahlensensibler sind als ossäre Metastasen des EOC.

Bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf hatten in unserer Studie 18 Patientinnen (69,2%) zusätzlich viszerale Fernmetastasen. Bei 16 Frauen lagen diese bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ossärer Metastasen vor. Acht Patientinnen unseres Kollektivs (30,8%) hatten jedoch während des gesamten Krankheitsverlaufs ausschließlich ossäre Filiae. Somit ist eine rein ossäre Metastasierung zwar weniger häufig, aber nicht ausgeschlossen. In der Literatur werden nur 40 Fälle beschrieben, in denen eindeutige Angaben darüber gemacht wurden, ob bei Patientinnen mit EOC neben ossären Metastasen weitere Fernmetastasen vorlagen. Die Angaben stimmen weitestgehend mit unseren Werten überein, 13 Patientinnen (32,5%) wiesen ausschließlich

ossäre Metastasen auf, während bei 27 Patientinnen (67,5%) eine weitere Fernmetastasierung vorlag (Abdul-Karim et al. 1990, Baize et al. 2009, Brufman et al. 1978, Chang et al. 2006, Chen et al. 2009, Dinh et al. 1996, Hess et al. 2006, Kingston et al. 2001, Kumar et al. 1992, Mettler et al. 1982, Noguchi et al. 1994, Pavlakis et al. 2006, Petty et al. 2002, Reed et al. 2000, Sansom et al. 1999, Sher-Ahmed et al. 2002, Tiwari et al. 2007, Turan et al. 1990).

5.2 Patientinnen der Gruppe „early onset“ versus Patientinnen der Gruppe „late onset“

Unsere Studie zeigt, dass sich Patientinnen mit ossär metastasiertem EOC in bestimmten Punkten von Patientinnen mit EOC ohne ossäre Metastasen unterscheiden. Aber auch in sich ist das Kollektiv der Frauen mit ossären Metastasen eines EOC keine einheitliche Gruppe.

Wir fanden heraus, dass die Prognose ossärer Metastasen ganz entscheidend vom Zeitpunkt des Auftretens im Krankheitsverlauf abhängt. So ist ein spätes Auftreten von ossären Metastasen frühestens 13 Monate nach ED EOC mit einem langsam progredienten Krankheitsverlauf, einem längeren mittleren Gesamtüberleben ab ED EOC und somit einer deutlich besseren Prognose assoziiert. Besonders bemerkenswert ist, dass in dieser Subgruppe – von uns als Gruppe „late onset“ bezeichnet – das Gesamtüberleben mit 78,4 Monaten ab ED EOC sogar erheblich länger ist als bei der durchschnittlichen Ovarialkarzinompatientin. Diese hat im Mittel eine Lebenserwartung von nur 28,8 Monaten ab Erstdiagnose (du Bois et al. 2009). Ein frühes Auftreten von ossären Metastasen bis zwölf Monate nach ED EOC – von uns als Gruppe „early onset“ bezeichnet – ist mit einem fulminanten Krankheitsverlauf und somit einer deutlich schlechteren Prognose behaftet. Unseren Ergebnissen zufolge beträgt das Gesamtüberleben ab ED EOC in dieser Subgruppe nur 11,2 Monate, liegt also weit unter den von du Bois ermittelten Werten. Der Unterschied im mittleren Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Gruppen „early onset“ und „late onset“ ergab mittels T-Testung eine hohe Signifikanz ($p=0,000001$).

Betrachtet man nun den Prozentsatz zusätzlich viszeraler Fernmetastasen in den von uns festgelegten Gruppen „early onset“ und „late onset“, so ist dieser mit 87,5% in der Gruppe „early onset“ deutlich höher als der in der Gruppe „late onset“ mit nur 66,7%. Dies ist – wie auch das deutlich kürzere mittlere Gesamtüberleben und das kürzere mittlere Überleben ab ED OM (Tabelle 4.10 in Kapitel 4.7) – ein weiterer Hinweis auf einen insgesamt fulminanteren Krankheitsverlauf in der Gruppe „early onset“ im Vergleich zu einem deutlich milderem Verlauf in der Gruppe „late onset“.

Eine pauschale Aussage über die Prognose ossärer Metastasen beim EOC scheint unseren Ergebnissen zufolge somit nur bedingt sinnvoll zu sein. Wir empfehlen daher eine Zuordnung des entsprechenden Kasus in eine der beiden Gruppen „early onset“ oder „late onset“, sodass eine präzisere Aussage über die Prognose der ossären Metastasen im Einzelfall möglich wird.

In den folgenden Kapiteln sollen nun die von uns erhobenen Daten hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung diskutiert werden. Es wird hierbei zum einen das Gesamtkollektiv analysiert, zum anderen werden die prognostischen Unterschiede eines Kriteriums innerhalb der zwei verschiedenen Subgruppen „early onset“ und „late onset“ herausgearbeitet:

5.3 Prognosekriterien von Patientinnen mit ossären Metastasen des EOC

Das mittlere Gesamtüberleben der Patientinnen unseres Kollektivs betrug ab ED EOC 55,0 Monate. Bei Patientinnen der Gruppe „early onset“ betrug es nur 11,2 Monate, bei Patientinnen der Gruppe „late onset“ war es mit 78,4 Monaten deutlich länger. Bei der Qualitätssicherungsstudie von Du Bois, in der er Daten von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen aller FIGO-Stadien aus insgesamt 27 Studien hat einfließen lassen, liegt das mittlere Gesamtüberleben für Patientinnen mit EOC bei 28,8 Monaten (du Bois et al. 2009). In der Literatur wird nur in fünf Fallkasuistiken eine Angabe über das Gesamtüberleben ab ED EOC von Patientinnen mit ossären Metastasen gemacht. Dieses liegt zwischen einem Monat und 29,6 Monaten (Chen et al. 2009, Dinh et al. 1996, Kingston et al. 2001, Reed et al. 2000, Sansom et al. 1999). Für das im Durchschnitt deutlich längere mittlere Gesamtüberleben unseres Kollektivs im Vergleich mit der durchschnittlichen Lebenserwartung einer Patientin mit Ovarialkarzinom scheint der hohe Prozentsatz langsam progredienter Krankheitsverläufe verantwortlich zu sein (Patientinnen der Gruppe „late onset“). In über 60% konnte dieser Verlauf mit einem mittleren Gesamtüberleben von 78,4 Monaten beobachtet werden. Allein die Zeit bis zum Auftreten einer ossären Metastasierung in der Gruppe „late onset“ war mit 61,1 Monaten mehr als doppelt so lang wie das von du Bois angegebene mittlere Gesamtüberleben von Patientinnen mit EOC (du Bois et al. 2009). Die ossären Metastasen sind in diesem Falle als Ausdruck eines weit fortgeschrittenen, aber langsam progredienten Krankheitsverlaufes zu bewerten. Die Ergebnisse von Sehouli et al., welche ebenfalls ein über dem Durchschnitt liegendes Gesamtüberleben für Patientinnen mit zerebralen Metastasen eines EOC von 36,2 Monaten ermittelten, lassen sich in gleicher Weise erklären (Sehouli et al. 2010a).

Ein weiterer Grund für das längere Gesamtüberleben unseres Patientinnenkollektivs könnte an den hoch spezialisierten, interdisziplinären Behandlungsmöglichkeiten einer Universitätsklinik wie der Charité liegen, die unter anderem durch die Möglichkeit der Studienteilnahme den Patientinnen auch im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium Therapien anbieten kann. Des Weiteren wird hier eine für die Prognose der Patientinnen entscheidende leitliniengerechte Primärtherapie in jedem Fall gewährleistet, was nach der Studie von du Bois et al. in Deutschland längst nicht flächendeckend der Fall ist (du Bois et al. 2009). Es wäre somit denkbar, dass die Frauen unseres Kollektivs aufgrund der leitliniengerechten Primärtherapie eine bessere Prognose haben als Patientinnen, welche andernorts unter Umständen nicht leitliniengerecht operiert und chemotherapiert wurden. Gegen dieses Argument spricht jedoch, dass die Patientinnen unseres Kollektivs nicht alle ab Erstdiagnose des EOC durchgehend in der Charité behandelt wurden, sondern sich zum Teil erst im weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf vorstellten. Die Vermutung, dass Patientinnen, welche in onkologischen Zentren behandelt werden, aufgrund der dort bestehenden Therapiestandards eine höhere Lebenserwartung haben, kann somit das so deutlich längere Gesamtüberleben unseres Kollektivs nicht ausreichend erklären.

Auffällig ist, dass innerhalb unseres Patientinnenkollektivs ein jüngeres Lebensalter unter 50 Jahren mit einer schlechteren Prognose von 46,0 Monaten Gesamtüberleben ab ED EOC assoziiert ist als ein höheres Lebensalter (63,3 Monate Gesamtüberleben ab ED EOC in der Gruppe der über 50-jährigen). Legt man die Altersgrenze mit 60 Jahren fest, werden die Unterschiede sogar noch deutlicher (Abbildung 4.15 in Kapitel 4.6.2). Auch ist das mittlere Überleben der prämenopausalen Patientinnen unseres Kollektivs mit 44,5 Monaten ab ED EOC deutlich kürzer als das der postmenopausalen Patientinnen mit 63,1 Monaten ab ED EOC. Es fällt auf, dass das mittlere Alter der Gruppe „early onset“ mit 43,3 Jahren zum Zeitpunkt der ED des EOC 5,3 Jahre unter dem mittleren Alter der Patientinnen der Gruppe „late onset“ liegt. Auch finden sich mit 62,5% deutlich mehr prämenopausale Patientinnen in der Gruppe „early onset“ als in der Gruppe „late onset“ (33,3% prämenopausale Patientinnen). Es scheint also in unserem Kollektiv so zu sein, dass der Krankheitsverlauf bei jüngeren, meist prämenopausalen Frauen häufiger fulminant ist, während bei älteren, meist postmenopausalen Frauen häufiger ein schleichenderer Krankheitsverlauf zu beobachten ist. Ein schlechteres Outcome bei sehr jungen Patienten, in der Regel unter 40 Jahren, wird in der Literatur bei einigen Tumorerkrankungen wie dem Mammakarzinom oder dem Prostatakarzinom beschrieben (Gnerlich et al. 2009, Klauber-DeMore 2005, Lin et al. 2009). Analog dazu sehen wir unsere Ergebnisse. In der

Literatur über das Ovarialkarzinom wird jedoch genau gegensätzlich zu unseren Ergebnissen einheitlich postuliert, dass ältere, postmenopausale Patientinnen eine schlechtere Prognose als jüngere, prämenopausale Patientinnen haben. Die Altersgrenze variiert hierbei in den verschiedenen Studien (Fotopoulou et al. 2009, Fotopoulou et al. 2010a, Kohler et al. 1998, Repetto et al. 1998, Sehouli et al. 2009b). Grund für die in der Literatur beschriebene schlechte Prognose älterer, postmenopausaler Patientinnen könnte sein, dass diese Studien länger zurück liegen und daher das Gesamtüberleben der älteren Patientinnen aufgrund schlechterer Therapieoptionen kürzer war. Auch werden Komorbiditäten bei älteren Frauen in der Vergangenheit einen deutlich größeren limitierenden Faktor bezüglich der gewählten Maximaltherapie dargestellt haben, als dies heute und im Rahmen der universitären Maximalversorgung der Fall ist (Janssen-Heijnen et al. 2005, Maas et al. 2005). Allerdings ist es ebenso denkbar, dass unsere Ergebnisse anhand des selektiven, sehr spezifischen Patientinnenkollektivs lediglich methodisch bedingt sind.

Die Prognose ab Diagnosestellung einer ossären Metastasierung ist mit einer mittleren Überlebenszeit unserer Patientinnen von 13,8 Monaten schlecht. Dieses Ergebnis ist dennoch besser als die in der Literatur angegebene mittlere Überlebenszeit von 8,2 Monaten ab ED OM eines EOC (Tabelle 5.5):

Autor	Jahr	Pat. mit OM	Mittleres Überleben ab ED OM	Range
Clain et al.	1965	11	9 Monate	keine Angaben
Dauplat et al.	1987	4	4 Monate	1 bis 7 Monate
Abdul-Karim et al.	1990	2	3 Monate	2 und 4 Monate
Turan et al.	1990	1	1,5 Monate	entfällt
Kumar et al.	1992	3	7,5 Monate	3 und 4 und 11 Monate
Dinh et al.	1995	1	1 Monat	entfällt
Sansom et al.	1999	1	30 Monate	entfällt
Kingston et al.	2001	1	2 Monate	entfällt
Cormio et al.	2003	2	14 Monate	12 und 16 Monate
Chen et al.	2008	1	10 Monate	entfällt
Gesamt:		27	8,2 Monate	
Eigene Ergebnisse	2010	23	13,8 Monate	0,9 bis 59,8 Monate

Tabelle 5.5: Mittlere Überlebenszeit nach Diagnose ossärer Metastasen eines Ovarialkarzinoms

Bei Clain lag 1965 das mittlere Überleben ab ED OM bei neun Monaten, was an den schlechteren Therapiemöglichkeiten vor vier Jahrzehnten gelegen haben kann (Clain 1965). Dauplat postuliert für ossäre Metastasen eines EOC gemeinsam mit Hirn- und Perikardmetastasen sogar die schlechteste Prognose mit einem mittleren Überleben von 3-5 Monaten ab ED OM (Dauplat et al. 1987). Betrachtet man die Überlebenszeit ab der Diagnose ossärer Metastasen unabhängig vom Primarius, entspricht diese mit 13,9 Monaten in etwa unseren Werten (Liu et al. 2010).

Einen deutlichen Unterschied zeigt die Prognose nach dem Auftreten ossärer Metastasen innerhalb unserer einzelnen Subgruppen. In der Gruppe „early onset“ betrug das mittlere Überleben ab ED OM nur 7,2 Monate. In dieser Gruppe ist die Prognose ossärer Metastasen also ähnlich infaust wie das Auftreten zerebraler Metastasen eines EOC mit einem mittleren Überleben von zwei bis zehn Monaten ab Erstdiagnose (Sehouli et al. 2010a). In der Gruppe „late onset“ hingegen betrug das mittlere Überleben ab ED OM 17,3 Monate, im Vergleich mit der Gruppe „early onset“ also mehr als doppelt so lange. In dieser Gruppe ist die Prognose einer ossären Metastasierung in etwa vergleichbar mit der Prognose von Leber- und Lungenmetastasen eines EOC. Hier finden sich mittlere Überlebenszeiten ab Erstdiagnose von Lebermetastasen von 10-28 Monaten und 18-33 Monaten für Lungenmetastasen (Cheng et al. 2009, Cormio et al. 2003, Reed et al. 2000, Sehouli et al. 2010a). Diese insgesamt schlechte Prognose ossärer Metastasen des EOC hängt unserer Ansicht nach damit zusammen, dass sie entweder als späte Manifestation einer hämatogenen Metastasierung Zeichen einer zwar langsam progredient verlaufenden, aber bereits weit fortgeschrittenen Erkrankung sind (Gruppe „late onset“), oder bei Auftreten zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt Zeichen eines aggressiven, raschen Krankheitsverlaufes sind (Gruppe „early onset“).

Es ist allgemein anerkannt, dass die Platinsensitivität eines EOC einen günstigen prognostischen Faktor darstellt. Bezüglich des Gesamtüberlebens ab ED EOC konnten wir dies bestätigen. Sehouli et al. stellten aktuell fest, dass selbst bei Patientinnen mit bereits zerebral metastasiertem Ovarialkarzinom die Platinsensitivität des Tumors immer noch einen positiven prognostischen Faktor darstellt (Sehouli et al. 2010a). In Bezug auf ossäre Metastasen konnten wir dies in unserer Studie allerdings nicht bestätigen. In unserer Arbeit ist die Überlebenszeit ab ED OM in Abhängigkeit von der Platinsensitivität konträr: die zum Zeitpunkt des Auftretens von ossären Metastasen platinresistenten Karzinome haben mit einer mittleren Überlebenszeit von 11,8 Monaten ab ED OM eine signifikant schlechtere Prognose ($p=0,017$) als die platinresistenten

Karzinome (mittlere Überlebenszeit ab ED OM: 14,7 Monate). Wir konnten zeigen, dass der Zeitpunkt des Auftretens von ossären Metastasen im Krankheitsverlauf absolut prognoseentscheidend ist. Die platinensible Phase ist bei den meisten Patientinnen auf die ersten Rezidive beschränkt. Ein Auftreten ossärer Metastasen in dieser frühen, platinensiblen Phase scheint bereits ein Zeichen der maximalen Ausprägung eines fulminanten, zeitnah letalen Krankheitsverlaufes zu sein und ist somit mit einer schlechten Prognose behaftet, so wie wir es in der Gruppe „early onset“ beobachtet haben. Im Gegensatz hierzu ist das Auftreten von ossären Metastasen in der platinresistenten Erkrankungssituation in der Regel zu einem späteren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, also Zeichen einer langsam progredienten Erkrankung mit einer insgesamt besseren Prognose (Gruppe „late onset“).

Unsere Ergebnisse zeigen weiterhin, dass auch die Anzahl ossärer Metastasen eines EOC einen prognostischen Wert besitzt. Die Prognose einer einzelnen ossären Metastase ist mit einem mittleren Überleben von 24,9 Monaten ab ED OM deutlich besser als bei einer multiplen ossären Metastasierung (mittleres Überleben ab ED OM: 11,5 Monate). Diese Ergebnisse werden in der Literatur über ossäre Metastasen des EOC bestätigt. So beträgt das mittlere Überleben bei singulärer Metastasierung 12,5 Monate ab ED OM (n=3: 1,5 Monate, 30 Monate und 6 Monate) (Kingston et al. 2001, Sansom et al. 1999, Turan et al. 1990) und bei multipler Metastasierung nur 5,8 Monate (n=5) (Chen et al. 2009, Dinh et al. 1996, Kumar et al. 1992). Die prozentuale Verteilung einer multiplen ossären Metastasierung war in der Gruppe „early onset“ (87,5%) gegenüber der Gruppe „late onset“ (80,0%) nur geringfügig höher. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen vorangegangene Untersuchungen, die eine bessere Prognose für Patientinnen mit rein ossärer Fernmetastasierung im Vergleich zu Patientinnen, bei denen eine zusätzliche viszerale Filialisierung vorliegt, unabhängig vom Primarius (Durr et al. 1998). Fallkasuistiken und Studien mit kleinen Fallzahlen zusammenfassend, ergibt sich ein mittleres Überleben ab Diagnose einer rein ossären Metastasierung beim EOC von 13,5 Monaten (Chen et al. 2009, Kumar et al. 1992, Sansom et al. 1999). Bei Vorliegen zusätzlicher viszeraler Filiae wird das mittlere Überleben ab ED OM mit 2,7 Monaten angegeben (Abdul-Karim et al. 1990, Dinh et al. 1996, Kingston et al. 2001, Reed et al. 2000, Turan et al. 1990). In unserem Patientenkollektiv zeigt sich ein Unterschied bezüglich der prozentualen Verteilung einer zusätzlichen viszeralen Fernmetastasierung zwischen der Gruppe „early onset“ und der Gruppe „late onset“. Passend zu der Hypothese, dass es sich in der Gruppe „early onset“ um eine fulminantere Verlaufsform eines EOC handelt, liegt hier der Prozentsatz von einer zusätzlichen viszeralen Metastasierung bei 87,5% im Gegensatz zu 66,7% in der Gruppe „late onset“.

Da sich die beiden Gruppen weder bezüglich des histologischen Subtyps noch des histopathologischen Gradings unterscheiden, muss es andere Faktoren geben, welche diese unterschiedlich aggressiven Krankheitsverläufe verursachen. In neueren Arbeiten wird eine Einteilung der serösen Ovarialkarzinome in „low-grade“-Karzinome und „high-grade“-Karzinome postuliert, welche auf klinischen, morphologischen und molekularen Unterschieden basiert (Ayhan et al. 2009). Bisherigen Ergebnissen zufolge ist diese Klassifikation über die Bestimmung von Parametern der biologischen Aktivität des Tumors auch prognostisch relevant (Malpica et al. 2004).

Anhand unserer Ergebnisse vermuten wir, dass es sich bei den Tumoren der Gruppe „early onset“ um biologisch aggressivere Tumortypen handelt als bei denen der Gruppe „late onset“. Ein Hinweis darauf ist das frühe Auftreten ossärer Metastasen und die signifikant kürzeren Krankheitsverläufe. Ebenso deutet der höhere Prozentsatz zusätzlicher viszeraler Fernmetastasen in der Gruppe „early onset“ darauf hin: In beiden Gruppen findet eine Streuung über die Blutbahn statt. Bei dem aggressiveren Tumortypus der Gruppe „early onset“ lagern sich Tumorzellen in sämtlichen Organen ab, bei dem weniger aggressiven Tumortypus der Gruppe „late onset“ findet eine metastatische Absiedelung von Tumorzellen häufiger nur unter den sehr günstigen Bedingungen innerhalb des Knochens statt. Ebenso scheint sich der biologisch aggressivere Tumortypus mit den rasch progredienten Krankheitsverläufen von Patientinnen der Gruppe „early onset“ kaum durch etablierte Therapiekonzepte beeinflussen zu lassen, wohingegen sich Patientinnen der Gruppe „late onset“ bereits bis zum Auftreten ossärer Metastasen durch einen überdurchschnittlich langen Krankheitsverlauf von 61,1 Monaten auszeichnen. Es scheint, dass dieser Tumortypus erfolgreich durch etablierte Therapien behandelt werden kann. Somit sind unserer Ansicht nach nicht die ossären Metastasen an sich prognoseentscheidend, sondern deren frühes Auftreten als ein diagnostisches Kriterium für einen biologisch aggressiven Tumortypus zu sehen, bei dem die Patientinnen nur wenig von etablierten Therapiekonzepten profitieren können.

Die Gruppen „early onset“ und „late onset“ scheinen sich also maßgeblich in ihrer Tumorbiologie zu unterscheiden. Dennoch konnten wir und andere Autoren keine Korrelation zwischen dem Auftreten ossärer Metastasen und dem Tumorgrading feststellen. Auf unseren Ergebnissen basierend könnten weitere Arbeiten folgen, die anhand der histologischen Präparate der beiden Patientengruppen überprüfen, ob es nicht doch so ist, dass es sich bei den Karzinomen in der Gruppe „early onset“ häufiger um „high-grade“-Karzinome handelt und in der Gruppe

„late onset“ häufiger die „low-grade“-Karzinome vertreten sind. Des Weiteren sind Forschungen bezüglich der unterschiedlichen Tumortypen auf molekularbiologischer Ebene nötig. Dies könnte zur Entwicklung und Anwendung neuer therapeutischer Substanzen führen, um in Zukunft vor allem Patientinnen der Gruppe „early onset“ suffizientere Behandlungskonzepte als bisher anbieten zu können, und somit deren Prognose zu verbessern.

6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass ossäre Metastasen eines EOC entweder Zeichen eines fulminanten Krankheitsverlaufes oder Zeichen einer weit fortgeschrittenen, langsam progredienten Erkrankung sind. Sie haben somit eine schlechte Prognose.

Die Inzidenz ossärer Metastasen eines EOC in klinischen Studien liegt deutlich unter der Inzidenz ossärer Metastasen in Autopsiestudien. Es muss davon ausgegangen werden, dass jede zehnte Patientin mit EOC an einer unerkannten ossären Metastasierung leidet.

Wir konnten zeigen, dass es zwei Subgruppen von Patientinnen mit EOC und ossären Metastasen gibt. Als Unterscheidungskriterium wurde das Auftreten ossärer Metastasen innerhalb beziehungsweise nach Ablauf von zwölf Monaten festgelegt. Die größere Gruppe „late onset“ hat einen überdurchschnittlich langen, langsam progredienten Krankheitsverlauf, die andere Gruppe „early onset“ einen überdurchschnittlich kurzen, früh fulminanten Krankheitsverlauf. Die Gründe hierfür könnten unserer Ansicht nach auf eine unterschiedliche biologische Aktivität der Karzinomzellen zurückzuführen sein.

Eine möglichst frühzeitige Therapie ossärer Metastasen mit Bisphosphonaten senkt die Morbidität deutlich und könnte nach neuesten Studien bei Patientinnen mit Mammakarzinom sogar das Gesamtüberleben verlängern.

Zur möglichst frühzeitigen Diagnostik und zur Erkennung asymptomatischer ossärer Metastasen empfehlen wir die routinemäßige Mitbeurteilung des Knochenfensters in jedem, auch aus anderen Gründen durchgeführten Abdomen-CT, um ossär metastasierte Patientinnen früher zu erkennen und therapieren zu können.

Die aus dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse können zum einen im klinischen Alltag genutzt werden, um die Erkrankungssituation und die Prognose von Patientinnen mit der Erstdiagnose einer ossären Metastasierung des EOC besser einschätzen zu können. Zum anderen sollten zukünftige Untersuchungen der Theorie der unterschiedlichen biologischen Aktivität weiter nachgehen. Dies könnte dazu führen, gezielt und frühzeitig eine Zuordnung des Tumors zum „early-onset-Typ“ oder „late-onset-Typ“ treffen zu können und somit die weitere Behandlungsstrategie unter Berücksichtigung der Prognose des entsprechenden Typus anzupassen.

7 Zusammenfassung

Ovarialkarzinome, Peritonealkarzinome und auch Tubenkarzinome (EOC) sind sowohl primär als auch im Rezidiv in der Regel intraabdominal lokalisiert. Eine peritoneale Filialisierung ist häufig, wohingegen insbesondere ossäre Metastasen als Zeichen einer hämatogenen Metastasierung ausgesprochen selten sind. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 0,5-3,3% angegeben, in Autopsiestudien liegt sie mit bis zu 15,1% deutlich höher, was auf eine große Dunkelziffer von ante mortem nicht diagnostizierter ossärer Metastasen hinweist. Aus diesem Grunde sind Informationen über Patientinnen mit ossären Metastasen eines EOC bezüglich Lokalisation, Symptomatik und vor allem bezüglich der prognostischen Relevanz extrem limitiert.

Diese retrospektive Studie repräsentiert die größte Gruppe von Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom und ossären Metastasen, die es bis heute in der Literatur gibt. Aus einer Gruppe von 1717 Patientinnen, die in den Jahren 2004-2009 in allen drei Standorten der Charité Universitätsmedizin Berlin wegen eines EOC behandelt wurden, identifizierten wir 26 Patientinnen mit ossären Metastasen, dies entspricht einer Inzidenz von 1,5%.

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose betrug 47,6 Jahre (Range 19-63 Jahre) und der Anteil prämenopausaler Frauen lag bei 42%. Die prozentuale Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen und des histopathologischen Grading zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC unterschied sich nicht von den in der Literatur angegebenen Werten zum Ovarialkarzinom. Nur 15% der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC in den frühen FIGO-Stadien I und II, 85% in den FIGO-Stadien III und IV. In 61% der Fälle handelte es sich um primär platinresistente Karzinome, 39% der Karzinome waren primär platinresistent.

Symptome einer ossären Metastasierung waren Schmerzen (66,7%), pathologische Frakturen (33,3%) und neurologische Symptome (16,7%). Bei sieben Patientinnen (29,2%) waren die ossären Metastasen asymptomatisch.

Die häufigsten Lokalisationen ossärer Metastasen befanden sich im Bereich der unteren Wirbelsäule sowie des Beckens. Bei 96% der Frauen waren die ossären Metastasen in dem

Bereich lokalisiert, welcher von einem Abdomen-CT erfasst wird. Dieses wird bei Patientinnen mit EOC häufig zum Beispiel bei Rezidivverdacht durchgeführt und konnte in unserem Kollektiv bei 22 von 25 Patientinnen (88%) sicher eine ossäre Metastasierung nachweisen.

Ossäre Metastasen des EOC sprechen insgesamt schlecht sowohl auf spezifische als auch auf unspezifische Therapien an. In unserem Kollektiv verlief bei 75% der Patientinnen die ossäre Metastasierung trotz Therapie progredient, bei 25% blieb sie stabil. Trotzdem sind die Vorteile einer möglichst frühzeitigen Therapie mit Bisphosphonaten unumstritten, neueste Studien das Mammakarzinom betreffend konnten sogar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Bisphosphonate zeigen.

Das mittlere Gesamtüberleben in unserer Patientenpopulation betrug ab Erstdiagnose des EOC 55 Monate. Als prognostisch günstig stellten sich innerhalb unseres Kollektivs ein höheres Lebensalter und ein postmenopausaler Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des EOC heraus. Die primär platinsensiblen Karzinome waren ebenfalls prognostisch günstiger als die primär platinresistenten, jedoch nur bezüglich des Gesamtüberlebens, betrachtet man die Platinsensibilität zum Diagnosezeitpunkt ossärer Metastasen, so war sie eher prognostisch ungünstig. Das Vorliegen einer singulären ossären Metastasierung, das Fehlen von weiteren viszeralen Fernmetastasen und vor allem das späte Auftreten ossärer Metastasen im Krankheitsverlauf waren mit einer längeren Überlebenszeit assoziiert.

Die Prognose ab der Diagnose einer ossären Metastasierung ist insgesamt schlecht. Ossäre Metastasen sind als späte Manifestation einer hämatogenen Streuung entweder Zeichen einer zwar langsam progredient verlaufenden, aber weit fortgeschrittenen Erkrankung, oder bei Auftreten zu einem frühen Erkrankungszeitpunkt Zeichen eines aggressiven, raschen Krankheitsverlaufes. So betrug das mittlere Überleben des Kollektivs ab Erstdiagnose ossärer Metastasen nur 13,8 Monate. Allerdings machte der Zeitpunkt des Auftretens von ossären Metastasen einen großen prognostischen Unterschied. So ließen sich anhand dieses Zeitpunktes zwei Subgruppen von Patientinnen unterscheiden. Ein frühes Auftreten – in dieser Arbeit festgelegt mit einem Auftreten ossärer Metastasen innerhalb von 12 Monaten ab Erstdiagnose eines EOC und bezeichnet als Gruppe „early onset“ – ist mit einem fulminanten Krankheitsverlauf von im Mittel nur 11,2 Monaten zwischen Erstdiagnose und Tod assoziiert. Traten ossäre Metastasen frühestens nach 13 Monaten ab Erstdiagnose eines EOC auf (Gruppe „late onset“), so war die mittlere Lebenserwartung der Patientinnen mit 78,4 Monaten deutlich

länger ($p=0,000001$, hoch signifikant), sogar mehr als doppelt so lang wie die der durchschnittlichen Ovarialkarzinom-Patientin mit 28,8 Monaten. Insgesamt ist somit der Zeitpunkt des Auftretens ossärer Metastasen zur Einschätzung der Prognose von entscheidender Bedeutung. Ursächlich hierfür könnten biologisch unterschiedlich aktive Tumortypen sein, welche entweder frühzeitig und aggressiv hämatogen fernmetastasieren und auf etablierte Therapiekonzepte kaum ansprechen, oder aber zu einem langsam progredienten Krankheitsverlauf mit später Fernmetastasierung führen. Für diese Theorie spricht das deutlich kürzere mittlere Gesamtüberleben ab Erstdiagnose ossärer Metastasen von nur 7,2 Monaten in der Gruppe „early onset“. Auch ist der Prozentsatz von zusätzlichen viszeralen Metastasen in der Gruppe „early onset“ höher als in der Gruppe „late onset“. Patientinnen der Gruppe „late onset“ mit ihrem sehr langsam progredienten Krankheitsverläufen von im Mittel 78,4 Monaten haben sogar ab Erstdiagnose ossärer Metastasen noch eine Lebenserwartung von durchschnittlich 17,3 Monaten. Auch ist hier der Prozentsatz einer rein ossären Fernmetastasierung höher als in der Gruppe „early onset“, was für einen biologisch weniger aggressiven Tumortypus spricht, dessen Tumorzellen sich nur unter den besonders günstigen Bedingungen des Knochens metastatisch absiedeln.

Um eine ossäre Metastasierung möglichst frühzeitig zu erkennen und die hohe Anzahl an ante mortem unentdeckter ossärer Metastasen zu senken, empfehlen wir stets eine Mitbeurteilung des Knochenfensters in jedem durchgeführten Abdomen-CT zum Ausschluss ossärer Filiae. Denn da sich 96% der ossären Metastasen eines EOC in dem von einem Abdomen-CT erfassten Bereich befinden, und sich das CT aufgrund seiner bildgebenden Eigenschaften gut zur Diagnose ossärer Metastasen eignet, kann so durch die frühestmögliche Diagnose selbst symptomloser ossärer Filiae eine frühzeitige Therapie mit Bisphosphonaten begonnen werden. Hierdurch kann nicht nur die Morbidität ossärer Metastasen verringert, sondern eventuell sogar die Gesamtprognose für die Patientin verbessert werden.

Zukünftige Studien sollten die in dieser Arbeit postulierten Ergebnisse und Theorien über die unterschiedliche biologische Aktivität von Tumoren auf zellulärer und molekularbiologischer Ebene überprüfen und wenn möglich neue Therapiekonzepte vor allem für das früh ossär metastasierende EOC entwickeln um die Prognose dieser Patienten in Zukunft verbessern zu können.

8 Literaturverzeichnis

- Abdul-Karim FW, Kida M, Wentz WB, et al. Bone metastasis from gynecologic carcinomas: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 1990;39:108-14.
- Ayhan A, Kurman RJ, Yemelyanova A, et al. Defining the cut point between low-grade and high-grade ovarian serous carcinomas: a clinicopathologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1220-4.
- Bachman AS, Sproul EE Correlation of radiographic and autopsy findings in suspected metastases in the Spine. *Bull NY Acad Med* 1940;169-75.
- Baize N, Mahamat A, Benizri E, et al. Bone metastasis from endometrioid ovarian carcinoma: a case study and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:326-8.
- Baker TR, Piver MS Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 1994;10:242-8.
- Ben-Haim S, Israel O Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39:408-15.
- Benoit L, Arnould L, Cheynel N, et al. Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:6-11.
- Bergman F Carcinoma of the ovary. A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:211-31.
- Bertz J, Klaus G, Haberland J, et al. Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends. 5. Ausgabe. Saarbrücken: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, 2006.
- Bhosale P, Peungjesada S, Wei W, et al. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of suspected recurrent ovarian cancer in the setting of normal CA-125 levels. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:936-44.
- Body JJ Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992;13 Suppl 1:57-62.
- Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60:2949-54.
- Bookman MA Standard treatment in advanced ovarian cancer in 2005: the state of the art. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 Suppl 3:212-20.

- 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* 2002;20:1248-59.
- Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:59-69.
- Brufman G, Krasnokuki D, Biran S Metastatic bone involvement in gynecological malignancies. *Radiol Clin (Basel)* 1978;47:456-63.
- Brun JL, Feyler A, Chene G, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-7.
- Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, et al. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315-9.
- Bushnell DL, Kahn D, Huston B, et al. Utility of SPECT imaging for determination of vertebral metastases in patients with known primary tumors. *Skeletal Radiol* 1995;24:13-6.
- Buyss SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1630-9.
- Carnino F, Fuda G, Ciccone G, et al. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997;65:467-72.
- Carter RL Patterns and mechanisms of bone metastases. *J R Soc Med* 1985;78 Suppl 9:2-6.
- Chang KH, Lee JP, Ryu HS Rare case of stage IA epithelial ovarian cancer with bone as the first site of recurrent metastasis. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:322-6.
- Chen SS, Lee L Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983;16:95-100.
- Chen YL, Hsiao SM, Lin MC, et al. Bone metastasis as the initial presentation in one case of ovarian cancer with two components of endometrioid adenocarcinoma and adenosarcoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48:298-301.
- Cheng B, Lu W, Xiaoyun W, et al. Extra-abdominal metastases from epithelial ovarian carcinoma: an analysis of 20 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:611-4.
- Clain A Secondary Malignant Disease of Bone. *Br J Cancer* 1965;19:15-29.
- Coleman RE Bisphosphonates for the prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2002a;29:43-9.
- Coleman RE Efficacy of zoledronic acid and pamidronate in breast cancer patients: a comparative analysis of randomized phase III trials. *Am J Clin Oncol* 2002b;25:S25-31.

- Coleman RE Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* 2008;98:1736-40.
- Coleman RE Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? *Eur J Cancer* 2009;45:1909-15.
- Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:125-9.
- Covens A, Carey M, Bryson P, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:71-80.
- Cumming J, Hacking N, Fairhurst J, et al. Distribution of bony metastases in prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1990;66:411-4.
- Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, et al. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987;60:1561-6.
- De Bruyn PP Structural substrates of bone marrow function. *Semin Hematol* 1981;18:179-93.
- di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996;62:360-5.
- Diel IJ Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms. *Drugs* 2000;59:391-9.
- Dinh TV, Liebowitz BL, Hannigan EV, et al. Bone metastasis in epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:173-6.
- Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1238-47.
- Dotan ZA Bone imaging in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:434-44.
- du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, et al. Borderline Tumors of the Ovary – A Systematic Review. *Geburtsh Frauenheilk* 2009;69:807–33.
- du Bois A, Meier W, Luck HJ, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 2002;13:251-7.
- du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, et al. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;112:422-36.

- Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:42-55.
- Durr HR, Refior HJ [Prognosis of skeletal metastases]. *Orthopade* 1998;27:294-300.
- Dvoretzky PM, Richards KA, Bonfiglio TA The pathology and biologic behavior of ovarian cancer. An autopsy review. *Pathol Annu* 1989;24 Pt 1:1-24.
- Dvoretzky P, Richards KA, Angel C, et al. Distribution of Disease at Autopsy in 100 Women with Ovarian Cancer. *Hum Pathol* 1988;19:57-63.
- Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2008;Epub ahead of print.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;88:144-53.
- Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:203-9.
- Erzen M, Rakar S, Klancnik B, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001;83:100-8.
- Even-Sapir E, Martin RH, Barnes DC, et al. Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae. *Radiology* 1993;187:193-8.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
- Fleisch H, Russell RG, Francis MD Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165:1262-4.
- Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, et al. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol* 2010b;
- Fotopoulou C, Savvatis K, Schumacher G, et al. Surgical outcome and survival analysis of young patients with primary epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2809-15.
- Fotopoulou C, Savvatis K, Steinhagen-Thiessen E, et al. Primary radical surgery in elderly patients with epithelial ovarian cancer: analysis of surgical outcome and long-term survival. *Int J Gynecol Cancer* 2010a;20:34-40.

- Fromigue O, Lagneaux L, Body JJ Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res* 2000;15:2211-21.
- Galvez-Munoz E, Rodriguez-Lescure A [The role of bisphosphonates of adjuvant therapy in breast cancer.]. *Med Clin (Barc)* 2010;135:70-4.
- Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208:341-7.
- Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, et al. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am* 1990;28:471-83.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312-22.
- Green JR Anti-tumor potential of bisphosphonates. *Med Klin (Munich)* 2000;95 Suppl 2:23-8.
- Green JR Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003;97:840-7.
- Grospietsch G, Kuhnle H, Knappe G, et al. [Current aspects of therapy of ovarian cancer. Surgical therapy of epithelial ovarian cancer at the Gottingen University Gynecologic Clinic. A retrospective analysis of 82 patients 1981-1984]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986;46:588-94.
- Guth U, Huang DJ, Bauer G, et al. Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2007;110:1272-80.
- Harbert JC, Rocha L, Smith FP, et al. The efficacy of radionuclide liver and bone scans in the evaluation of gynecologic cancers. *Cancer* 1982;49:1040-2.
- Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702-10.
- Havens AM, Jung Y, Sun YX, et al. The role of sialomucin CD164 (MGC-24v or endolyn) in prostate cancer metastasis. *BMC Cancer* 2006;6:195.
- Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
- Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:1624-33.

- Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, et al. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases. *Cancer Res* 2001;61:4418-24.
- Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, et al. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12:9-18.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44.
- Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, et al. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 2007;243:28-53.
- Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, et al. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2010.
- Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, et al. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:231-40.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- Julian CG, Goss J, Blanchard K, et al. Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1974;44:873-84.
- Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, et al. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1130-6.
- Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M The validity and significance of substage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol* 1999;73:237-41.
- Karkavitsas N [Bone and liver metastases in uterine, cervical and ovarian cancer]. *Rontgenblatter* 1988;41:326-8.
- Kaufmann M, Costa S, Scharl A. Die Gynäkologie. Berlin: Springer Verlag, 2006.
- Kelland LR Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:413-24.
- Kingston R, Sparkes J, Leen E, et al. Bone metastasis as the presenting complaint in ovarian carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:669-70.
- Klauber-DeMore N Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005;23:9-15.
- Koch OM Tumormarker in der Diagnostik solider Tumoren. *Internist* 1992;33:79-86.

- Kohler U, Adam C, Kuhndel K [Therapy outcome in stage III (FIGO) ovarian carcinomas at the Leipzig University Gynecologic Clinic 1976-1982 and 1985-1991]. *Zentralbl Gynakol* 1998;120:113-20.
- Kristensen GB, Kaern J, Baekelandt M, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2008;26:5508.
- Kumar L, Bhargava VL, Rao RC, et al. Bone metastasis in ovarian cancer. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1992;18:309-13.
- Kuttig H Die Strahlentherapie von Knochenmetastasen. *Rontgenblätter* 1983;36:209-15.
- Landen CN, Jr., Birrer MJ, Sood AK Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:995-1005.
- Langmar Z, Csomor S [Treatment of epithelial ovarian cancer]. *Orv Hetil* 2006;147:1627-32.
- Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, et al. Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer (AOC). *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:447-51.
- Lin DW, Porter M, Montgomery B Treatment and survival outcomes in young men diagnosed with prostate cancer: a Population-based Cohort Study. *Cancer* 2009;115:2863-71.
- Link TM, Sciuk J, Frundt H, et al. [Spinal metastases. Value of diagnostic procedures in the initial diagnosis and follow-up]. *Radiologe* 1995;35:21-7.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-90.
- Liu NN, Shen DL, Chen XQ, et al. [Clinical analysis of 355 patients with bone metastasis of malignant tumors.]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010;32:203-7.
- Maas HA, Kruitwagen RF, Lemmens VE, et al. The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2005;97:104-9.
- Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med* 2005;165:905-9.
- Malpica A, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 2004;28:496-504.

- Manolagas SC Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
- Marechal F, Berthiot G, Kritly T, et al. Analysis of CA-125 levels in the sera of patients with non-ovarian carcinomas and non-malignant diseases. *Anticancer Res* 1989;9:593-8.
- Mettler FA, Jr., Christie JH, Crow NE, Jr., et al. Radionuclide bone scan, radiographic bone survey, and alkaline phosphatase: studies of limited value in asymptomatic patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 1982;50:1483-5.
- Muindi J, Coombes RC, Golding S, et al. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Br J Radiol* 1983;56:233-6.
- Mundy GR, Yoneda T Facilitation and suppression of bone metastasis. *Clin Orthop Relat Res* 1995;34-44.
- Munkarah AR, Hallum AV, 3rd, Morris M, et al. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;64:13-7.
- Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2811-8.
- Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, et al. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. *Med Oncol* 2005;22:195-201.
- Noguchi H, Mori A A case of ovarian cancer with metastasis to the sternum and costae. *Gynecol Oncol* 1994;52:416-9.
- Paget S The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8:98-101.
- Papac RJ Bone marrow metastases. A review. *Cancer* 1994;74:2403-13.
- Park CM, Kim SH, Moon MH, et al. Recurrent ovarian malignancy: patterns and spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging* 2003;28:404-15.
- Paterson AH Should bisphosphonates be standard therapy for bone pain? *Support Care Cancer* 1997;5:200-4.
- Pavlakis G, Mountzios G, Terpos E, et al. Recurrent ovarian cancer metastatic to the sternum, costae, and thoracic wall after prolonged treatment with platinum-based chemotherapy: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:299-303.
- Petty RD, Gilbert F, Hutcheon AW, et al. Bone metastasis from epithelial ovarian carcinoma. *Lancet Oncol* 2002;3:513.

- Pfisterer J, Ledermann JA Management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2006;33:12-6.
- Possinger K. Supportivbehandlung von Knochenmetastasen. Bremen: Uni-med Science, 2002.
- Puls LE, Duniho T, Hunter JE, et al. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;61:109-12.
- Radl J, Croese JW, Zurcher C, et al. Influence of treatment with APD-bisphosphonate on the bone lesions in the mouse 5T2 multiple myeloma. *Cancer* 1985;55:1030-40.
- Reed E, Zerbe CS, Brawley OW, et al. Analysis of autopsy evaluations of ovarian cancer patients treated at the National Cancer Institute, 1972-1988. *Am J Clin Oncol* 2000;23:107-16.
- Reikeras O, Due J, Sundsfjord JA Bone scintigraphy, radiographic survey and prostatic acid phosphatase in patients with prostatic carcinoma. A comparison of sensitivity. *Int Urol Nephrol* 1988;20:51-4.
- Repetto L, Granetto C, Aapro M, et al. Gynaecologic cancers. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:147-50.
- Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med* 2006;6:145-9.
- Rieden K. Knochenmetastasen - Radiologische Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1988.
- Riggs JA, Jackson LG, Weiss AJ, et al. Chemotherapy in ovarian malignancy: tumor sensitivity testing. *Obstet Gynecol* 1966;27:869-74.
- Rodan GA, Fleisch HA Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692-6.
- Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, et al. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer. An autopsy study. *Cancer* 1989;64:1508-13.
- Rubin P, Constine LS, 3rd, Fajardo LF, et al. EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 1995;35:9-10.
- Sansom HE, Fisher C, King DM Isolated bone metastasis from an endometroid ovarian carcinoma. *Clin Radiol* 1999;54:135-7.
- Schmalfeldt B, du Bois A, Burges A, et al. [Diagnosis and treatment of malignant ovarian tumors 2005: recommendations of the Kommission Ovar of the AGO]. *Zentralbl Gynakol* 2006;128:11-7.
- Schmalfeldt B, Pfisterer J. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Zuckschwerdt Verlag, 2007.

- Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D. Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genitaltumoren und des Mammakarzinoms. 6. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag, 2000.
- Sciubba DM, Gokaslan ZL Diagnosis and management of metastatic spine disease. *Surg Oncol* 2006;15:141-51.
- Scully RE. WHO: International histological classification of tumors. Histological typing of ovarian tumors. 2. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999.
- Sehouli J, Camara O, Schmidt M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patients with advanced ovarian cancer: results of a German multicenter observational study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009c;64:585-91.
- Sehouli J, Könsgen D, Mustea A, et al. etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des Ovariakarzinoms. *Zentralbl Gynakol* 2004;126:315-22.
- Sehouli J, Konsgen D, Mustea A, et al. ["IMO"--intraoperative mapping of ovarian cancer]. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:129-35.
- Sehouli J, Oskay-Ozcelik G Current role and future aspects of topotecan in relapsed ovarian cancer. *Curr Med Res Opin* 2009b;25:639-51.
- 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* 2010a;Epub ahead of print.
- Sehouli J, Richter R, Braicu EI, et al. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: Who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol* 2010b;Epub ahead of print.
- Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, et al. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2009a;99:424-7.
- Seregni E, Martinetti A, Ferrari L, et al. Clinical utility of biochemical marker of bone remodelling in patients with bone metastases of solid tumors. *Q J Nucl Med* 2001;45:7-17.
- Sessa C, D'Incalci M Trabectedin in ovarian cancer: could we expect more? *Ann Oncol* 2010;Epub ahead of print.
- Sharma R, Graham J, Mitchell H, et al. Extended weekly dose-dense paclitaxel/carboplatin is feasible and active in heavily pre-treated platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2009;100:707-12.

- Sher-Ahmed A, Buscema J, Sardi A A case report of recurrent epithelial ovarian cancer metastatic to the sternum, diaphragm, costae, and bowel managed by aggressive secondary cytoreductive surgery without postoperative chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2002;86:91-4.
- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 1998;82:893-901.
- Simon MS, Petrucelli N Hereditary breast and ovarian cancer syndrome : the impact of race on uptake of genetic counseling and testing. *Methods Mol Biol* 2009;471:487-500.
- Soderlund V Radiological diagnosis of skeletal metastases. *Eur Radiol* 1996;6:587-95.
- Sood AK, Sorosky JI, Dolan M, et al. Distant metastases in ovarian cancer: association with p53 mutations. *Clin Cancer Res* 1999;5:2485-90.
- Steinborn M, Tiling R, Heuck A, et al. [The diagnosis of metastases in the bone marrow by MRT]. *Radiologe* 2000;40:826-34.
- Strobel K [Nuclear medicine diagnosis of bone metastases]. *Praxis (Bern)* 1994;98:1293-7.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846-54.
- Tiwari A, Kumar N, Bajpai R, et al. Bone metastasis from ovarian cancer. *J Cancer Res Ther* 2007;3:34-6.
- Tsuruchi N, Kamura T, Tsukamoto N, et al. Relationship between paraaortic lymph node involvement and intraperitoneal spread in patients with ovarian cancer--a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1993;49:51-5.
- Turan I, Sjoden GO, Kalen A Ovarian carcinoma metastasis to the little finger. A case report. *Acta Orthop Scand* 1990;61:185-6.
- Ulrich U, Richter O, Wardelmann E, et al. [Endometriosis and malignoma]. *Zentralbl Gynakol* 2003;125:239-42.
- Virk MS, Lieberman JR Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 1:S5.
- von Schlippe M, Rustin GJS circulating tumor markers in ovarian tumors. *Forum (Genova)* 2000;10:383-92.

- Wannenmacher M, Rieden K, Eble MJ, et al. Indikation und Ergebnisse zur primären und postoperativen Strahlentherapie bei drohenden und eingetretenen pathologischen Frakturen durch Knochenmetastasen. Berlin: Springer, 1992.
- Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). *J Med Chem* 2002;45:3721-38.
- Williams CJ Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001034.
- Wiltshaw E, Raju KS, Dawson I The role of cytoreductive surgery in advanced carcinoma of the ovary: an analysis of primary and second surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:522-7.
- Wirth T, Griss P Die operative Therapie von Knochenmetastasen. *Urologe* 1998;38:226-30.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-61.
- Yamaguchi T, Tamai K, Yamato M, et al. Intertrabecular pattern of tumors metastatic to bone. *Cancer* 1996;78:1388-94.

9 Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	Fünf-Jahres-Überlebensrate
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
allg.	allgemein(es)
AUC	Area Under the Curve
bds.	beidseits
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
Chemo	Chemotherapie
CM	zerebrale Metastase(n)
CR	Complete Response
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DFS	Disease Free Survival
ED	Erstdiagnose
EOC	Epithelial Ovarian Cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
G	Grading
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	undifferenziert
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
ICD	International statistical Classification of Diseases
LH	Luteinisierendes Hormon
LM	Lebermetastase(n)
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
mittl.	mittleres
MR	Mixed Response

MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
n.u.	nicht untersucht
N1	positiver Lymphknotenbefall
NII.	Nodi lymphatici
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OM	ossäre Metastase(n)
OP	Operation
Ov-CA	Ovarialkarzinom
Pat.	Patient(en)/Patientin(nen)
PCO	Polycystische Ovarien
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PM	pulmonale Metastase(n)
PR	Partial Response
PTHrP	parathyroid hormone-related protein
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stable Disease
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
u.a.	unter anderem
UICC	Union International Contre le Cancer
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
zus.	Zusätzlich

Curriculum Vitae

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

Erklärung

Ich, Verena Isabell Schotters, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ossäre Metastasen des Ovarialkarzinoms“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 21. Dezember 2010

Verena Isabell Schotters

Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich sehr herzlich bedanken bei:

Meinem Doktorvater Professor Dr. med. Jalid Sehouli für das Überlassen des Dissertationsthemas, seine wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung.

Meiner Betreuerin und Freundin Dr. med. Jessica Olschewski, ohne die ich niemals einen „zweiten Anlauf“ gewagt hätte, für die Nerven aus Stahl und das absolut hervorragende Coaching, welches weit über die Grenzen einer normalen Doktorandenbetreuung hinaus ging.

Meiner Freundin und Kollegin Dr. med. Binta Leigh für die zahlreichen Motivationsschübe, die endlose Geduld und das Korrekturlesen.

Meinen Eltern Irmgard Schotters und Dr. med. Bruno Josef Schotters sowie Heike Schotters für ihr unerschöpfliches Vertrauen in meine Fähigkeiten, die langjährige liebevolle Unterstützung in Wort und Tat und nicht zuletzt für die Ermöglichung des Medizinstudiums.

Meinen Geschwistern Stefan und Annette Schotters, die mich Durchhaltevermögen und Frustrationstoleranz gelehrt haben.

Julia Sadlo für die Begleitung während meines Studiums und ihre lebenslange Freundschaft.