

Aus dem
Department für Frauengesundheit
Universitäts-Frauenklinik

**Zerebral metastasiertes Ovarialkarzinom Untersuchung
etablierter und bisher nicht etablierter Risikofaktoren
sowie prognostischer Faktoren und
deren Einfluss auf das Outcome**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kassai, Amal
2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. C. Bachmann

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Graepler

Tag der Disputation: 26.09.2025

Inhaltsverzeichnis:

Verzeichnis der Tabellen:	6
Verzeichnis der Abbildungen:.....	7
Abkürzungsverzeichnis:.....	9
I Einleitung:	10
1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms:.....	10
2 Klinik:.....	11
3 Früherkennung und Diagnostik:	12
3.1 Der Transvaginale Ultraschall (TVS):.....	12
3.2 CA-125:.....	12
3.3 Die zweistufige Screening-Strategie:	13
3.4 Weitere bildgebende Verfahren:.....	13
3.5 Weitere Screeningmethoden:	14
4 Ätiologie und Risikofaktoren:	14
4.1 Genetische Risikofaktoren:.....	15
4.2 Endokrine Risikofaktoren:	16
4.3 Umwelt Risikofaktoren:	17
5 Klassifizierung des Ovarialkarzinoms:.....	18
5.1 FIGO und TNM-Klassifikation:.....	18
5.2 Histologische Klassifikation der epithelialen Ovarialkarzinome (EOC):.....	19
6 Rezidiv und Metastasierung des Ovarialkarzinoms:	20
7 Zerebrale Metastasierung der Ovarialkarzinome:	20
8 Therapie der Ovarialkarzinome:	21
9 Therapie der zerebralen Metastase:	22
10 Prognose:	23
11 Immunhistochemische Marker:	24
11.1 HER1-4:.....	24
11.2 Napsin A:	25
11.3 PAX8:	26
11.4 WT1:	27
12 Zielsetzung dieser Arbeit:	28
II Methodik:.....	29

1 Patientinnenkollektiv:	29
2 Herstellung des Tissue Microarrays (TMA):	32
3 Immunhistochemische Färbung:	33
4 Auswertung:	35
5 Statistik:	35
III Ergebnisse:	36
1 Patientinnenkollektiv 1:	36
1.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs:	36
1.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms:	37
1.3 FIGO-Stadium:	37
1.4 Grading:	38
1.5 Histologie des EOC:	40
1.6 Extrakranielle Metastasen:	40
1.7 Therapie des EOC:	42
1.8 Rezidive:	44
1.9 ZNS-Metastasen:	50
1.10 Gesamtüberleben bei ZNS-Metastase:	54
2 Kontrollgruppe:	55
2.1. Charakteristika des Patientinnenkollektivs 2:	55
2.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms:	56
2.3 FIGO-Stadium:	56
2.4 Grading des epithelialen Ovarialkarzinoms:	57
2.5 Histologie des Ovarialkarzinoms:	59
2.6 Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Fernmetastase bei Erstdiagnose:	60
2.7 Fernmetastase:	60
2.8 Therapie:	63
2.9 Rezidive:	65
2.10 Gesamtüberleben:	70
3 Patientinnenkollektiv 3:	71
3.1 Patientinnenkollektivcharakteristika:	71
3.2 HER1-4 Auswertung:	72
3.3 HER1-4 Expression im Vergleich zwischen Primarius und ZNS-Metastase, n=7:	74

3.4 PAX8, Napsin A, WT1- Expression bei Ovarialkarzinom und ZNS-Metastase:.....	75
IV Diskussion:	77
1 Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms:	78
2 Alter bei der ZNS-Metastasierung bei Kollektiv 1 :	78
3 FIGO-Stadium bei unserer Kontrollgruppe und unserem Kollektiv1:.....	78
4 Grading bei unserer Kontrollgruppe und unserem Kollektiv 1:	79
5 Therapie der EOC:	80
6 Postoperativer Tumorrest:	80
7 Extrakranielle Metastasen:.....	81
8 Extrakranielle Fernmetastasen und ZNS-Metastasen:.....	82
9 Rezidive:	82
9.1 Platinsensible Rezidive:	83
9.2 Platinrefraktäre Rezidive:	83
10 Therapie der ZNS-Metastase:	84
11 Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Kollektiv 1 und Kontrollgruppe:	84
12 HER1-4:.....	84
12.1 HER1 Expression:	84
12.2 HER2 Expression:	85
12.3 HER3 Expression:	86
12.4 HER4 Expression:	86
12.5 Zusammenfassung HER1-4:	87
V Zusammenfassung:	88
1 Retrospektiver Teil:	88
2 Experimenteller Teil:	90
VI Literaturverzeichnis:	91
VII Erklärungen zum Eigenanteil:.....	102
VIII Veröffentlichungen:	103
IX Danksagung:.....	104

Verzeichnis der Tabellen:

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome nach TNM und FIGO (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie).	18
Tabelle 2: Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zur systemischen Primärtherapie der Ovarialkarzinome.	22
Tabelle 3: Paraffinblöcken zugeordnetes Gewebe.	32
Tabelle 4: Beschreibung der eingesetzten Antikörper.	33
Tabelle 5: Kriterien für die Auswertung der immunhistochemischen Färbungen (IHC).	35
Tabelle 6: Charakteristika des Patientinnenkollektivs 1.	36
Tabelle 7: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des FIGO-Stadiums.	37
Tabelle 8: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des Differenzierungsgrades.	38
Tabelle 9: R-Status anhand FIGO-Stadiums und Grading.	43
Tabelle 10: Platinsensitives vs. Platinrefraktäres Rezidiv.	45
Tabelle 11: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und der ZNS-Metastase sowie Überleben nach ZNS-Metastase in Monaten nach FIGO Stadium.	52
Tabelle 12: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und der ZNS-Metastase sowie Überleben nach ZNS-Metastase in Monaten nach Grading.	52
Tabelle 13: Charakteristika des Patientinnenkollektivs 2.	55
Tabelle 14: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des FIGO-Stadiums.	57
Tabelle 15: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des Differenzierungsgrades.	58
Tabelle 16: Platinsensitives vs. Platinrefraktäres Rezidiv.	65
Tabelle 17: Charakteristika des Patientinnenkollektivs (n=5).....	71
Tabelle 18: Expression von HER1-4 Rezeptoren in EOC und in der ZNS-Metastase.	73
Tabelle 19: Expression von PAX8, WT1 und Napsin A im Ovarialkarzinom und in der ZNS-Metastase.	75

Verzeichnis der Abbildungen:

Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C56, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (RKI Krebs in Deutschland 2015/2016, 12.Ausgabe 2019,Abb.3.21.1b, S.95).....	10
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C56, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (RKI Krebs in Deutschland 2015/2016, 12.Ausgabe 2019, Abb.3.21.1a, S.95).....	11
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C56, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000 (RKI Krebs in Deutschland 2015/2016, 12.Ausgabe 2019, Abb.3.21.2, S.95).....	11
Abbildung 4: Suszeptibilitätsgene und ihre Prävalenz bei familiären Eierstockkrebssyndrom (Toss et al. 2015).	15
Abbildung 5: Histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome nach Typ I und II-Tumoren (Kurman und Shih 2016).....	19
Abbildung 6: Molekulare Alterationen bei Typ I und II-Tumoren (Kurman und Shih 2016).	20
Abbildung 7: Zusammensetzung der Kollektive in der Übersicht.	31
Abbildung 8: Leerschnitt des TMA mit HER1 immunhistochemisch angefärbt.	34
Abbildung 9: Überleben nach FIGO.	38
Abbildung 10: Überleben nach Grading.	39
Abbildung 11: Vergleich des primären Tumors anhand des FIGO-Stadiums und des Differenzierungsgrades.	40
Abbildung 12: Überleben nach dem Auftreten der ersten Fernmetastase.	41
Abbildung 13: Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen anhand des FIGO Stadiums.....	42
Abbildung 14: Überleben nach R-Status.....	44
Abbildung 15: Verteilung vom FIGO-Stadium des EOC anhand der Rezidivart.....	46
Abbildung 16: Verteilung der Gradingstadien des EOC anhand der Rezidivart.	47
Abbildung 17: Verteilung anhand des R-Status und der Art des Rezidivs.....	48
Abbildung 18: Überleben nach Rezidiv.....	48
Abbildung 19: Überleben nach Rezidivart.	49
Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Rezidiv.....	50
Abbildung 21: Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des EOC und dem Auftreten der ZNS-Metastase.	51
Abbildung 22: Überlebenszeit nach ZNS-Metastase (n=17, da 7 Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebten).	53
Abbildung 23: Gesamtüberleben.	54
Abbildung 24: Altersverteilung bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms.....	56

Abbildung 25: Überleben nach FIGO.	57
Abbildung 26: Überleben nach Grading.	58
Abbildung 27: Vergleich des primären Tumors anhand des FIGO-Stadiums und des Differenzierungsgrades.	59
Abbildung 28: Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen vs. Patientinnen ohne Fernmetastasen.	61
Abbildung 29: Überleben nach dem Auftreten der ersten Fernmetastase.	62
Abbildung 30: Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen anhand des FIGO-Stadiums des EOC.	63
Abbildung 31: Überleben nach R-Status.....	64
Abbildung 32: Verteilung vom FIGO-Stadium des EOC anhand der Rezidivart.....	66
Abbildung 33: Verteilung vom FIGO-Stadium des EOC anhand der Rezidivart.....	67
Abbildung 34: Verteilung anhand des R-Status und der Art des Rezidivs.....	68
Abbildung 35: Überleben nach Rezidiv.....	69
Abbildung 36: Gesamtüberleben nach Rezidiv.....	70
Abbildung 37: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose.	70
Abbildung 38: HER1 Expression in den ZNS-Metastasen :links HER1 positiv(2+), rechts HER1 positiv (3+), 100 fache Vergrößerung.....	72
Abbildung 39: HER2 Expression im Ovarialkarzinom und in der ZNS-Metastase: links Ovarialkarzinomgewebe HER2 negativ, rechts ZNS-Metastase HER2 negativ, 60 fache Vergrößerung.	72
Abbildung 40: Expression von HER4 im Ovarialkarzinom und in der ZNS-Metastase: links Ovarialkarzinomgewebe HER4 positiv(3+), rechts ZNS-Metastase HER4 positiv(3+), 100 fache Vergrößerung.	73
Abbildung 41: Expression von HER1-4 im OC(n=8) und in der ZNS-Metastase(n=15).	74
Abbildung 42: HER1 Expression im OC und in der ZNS Metastase.....	74
Abbildung 43:HER2 Expression im OC und in der ZNS Metastase.	74
Abbildung 44: HER3 Expression im OC und in der ZNS Metastase.....	75
Abbildung 45: HER4 Expression im OC und in der ZNS Metastase.	75
Abbildung 46: Napsin A Expression in der ZNS Metastase: links Napsin A negativ, rechts Napsin A positiv (2+), 100 fache Vergrößerung.....	76

Abkürzungsverzeichnis:

BM	Brain metastases
BMI	Body Mass Index
BRCA	Breast Cancer gene
CA-125	Cancer-Antigen 125
CI	Konfidenzintervall
CT	die Computertomographie
ED	Erstdiagnose
EOC	epitheliales Ovarialkarzinom
HE4	Human Epididymal Protein 4
HER	Human epidermal growth factor receptor
HG	high-grade
HGSC	High-grade seröses Karzinom
IHC	Immunhistochemie
LG	low-grade
LGSC	Low-grade seröses Karzinom
max	Maximum
min	Minimum
MRT	die Magnetresonanztomographie
n	Patientinnenanzahl
OC	Ovarialkarzinom
OP	Operation
PAX	paired box Protein
PET	die Positronenemissionstomographie
TMA	Tissue microarray
TP53	Tumor Protein P53
TVS	transvaginaler Ultraschall
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WT1	Wilms-Tumorsuppressorgen
ZNS	das zentrale Nervensystem

I Einleitung:

1 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms:

Das Ovarialkarzinom ist in Deutschland im Jahr 2016 nach dem Endometriumkarzinom der Genitaltumor der Frau mit der zweithöchsten Inzidenz (Robert Koch-Institut, S.20) und hat unter allen malignen Tumorentitäten der Frau die achthöchste Inzidenz (Robert Koch-Institut, S. 17). Ovarialkarzinom ist die fünfthäufigste Todesursache unter malignen Erkrankungen der Frauen weltweit (Jemal et al. 2008).

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms liegt in Deutschland bei ca. 7000 Neuerkrankungen pro Jahr; 5400 Frauen versterben daran (Abbildung 1). In den letzten Jahren zeigt sich jedoch ein kontinuierlicher Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten (Abbildung 2). Das Ovarialkarzinom kann bei Frauen in jedem Alter auftreten, wird jedoch am häufigsten nach der Menopause diagnostiziert (Doubeni et al. 2016). Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken stark an. Die Inzidenz im Jahr 2015/2016 war bei den 70 bis über 85 jährigen Frauen am höchsten (Abbildung 3) (Robert Koch-Institut, S. 94–95).

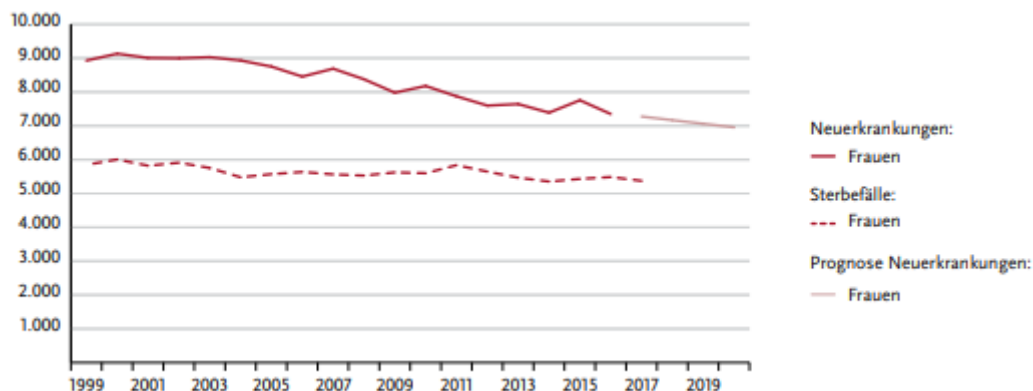


Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C56, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (RKI Krebs in Deutschland 2015/2016, 12.Ausgabe 2019, Abb.3.21.1b, S.95).

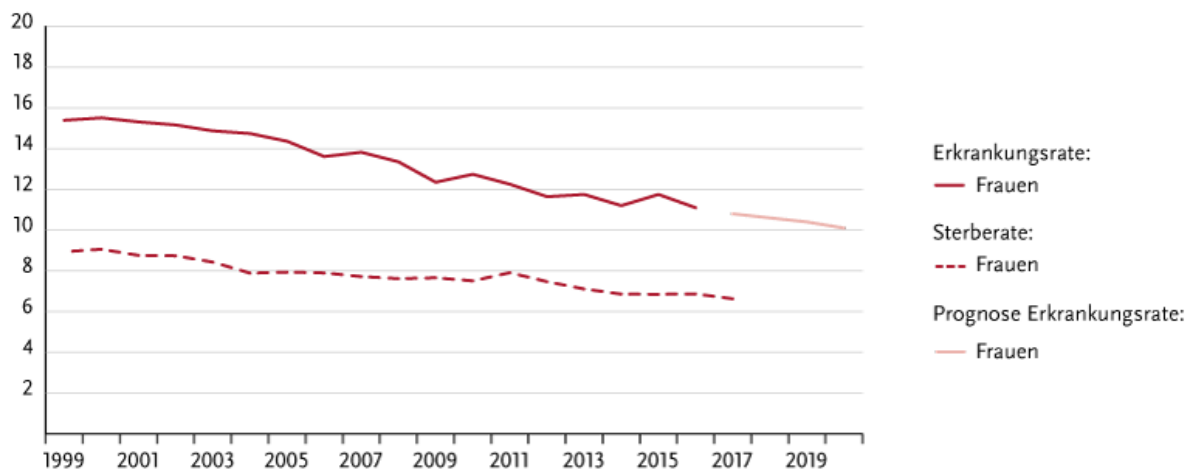


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C56, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020, je 100.000 (RKI Krebs in Deutschland 2015/2016, 12.Ausgabe 2019, Abb.3.21.1a, S.95).

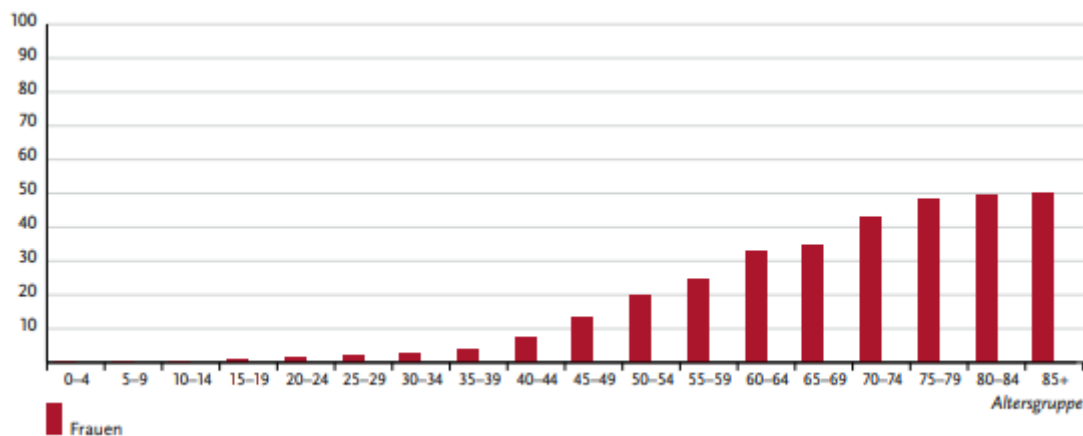


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C56, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000 (RKI Krebs in Deutschland 2015/2016, 12.Ausgabe 2019, Abb.3.21.2, S.95).

2 Klinik:

Ovarialkarzinome im Frühstadium sind in der Regel asymptomatisch und auch im Spätstadium der Erkrankung sind die Symptome oft nicht spezifisch (Doubeni et al. 2016). Aufgrund fehlender Frühsymptome werden Ovarialkarzinome in 70% der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, was mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (Ebell et al. 2016) (Roett und Evans 2009). Zu den Symptomen der Ovarialkarzinome zählen in absteigender Häufigkeit: Das Vorhandensein von Blähungen oder vergrößerter Bauchumfang, Bauch- und/oder Beckenschmerzen und Appetitlosigkeit (Ebell et al. 2016).

3 Früherkennung und Diagnostik:

Die am häufigsten verwendeten Untersuchungen zum Screening sind der transvaginale Ultraschall (TVS) und die Messungen des Serumspiegels des Tumormarkers Cancer-Antigen 125 (CA-125) (Kamal et al. 2018). In randomisierten Studien in den Vereinigten Staaten, welche bei asymptomatischen Patientinnen durchgeführt wurden, konnte allerdings kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität bei Ovarialkarzinom zwischen Frauen gezeigt werden, welche ein Screening erhalten hatten und jenen ohne Screening Untersuchung (Henderson et al. 2018). Somit ist ein Rückgang der Mortalität durch das Screening bislang noch nicht nachgewiesen (Kamal et al. 2018). Deshalb wird in Deutschland in der aktuellen S3 Leitlinie ein generelles Screening nicht empfohlen (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren S25-S28).

3.1 Der Transvaginale Ultraschall (TVS):

Der TVS ist die Goldstandard-Bildgebungsmodalität zum Betrachten der Adnexe und des Uterus. Er ist besonders nützlich bei der Unterscheidung einfacher Zysten von komplexen zystischen Massen und soliden Tumoren (Mathieu et al. 2018). Außerdem kann man sonographisch auch die Veränderungen der Größe und der Morphologie der Ovarien erkennen, die auf eine maligne Entartung hindeuten können (Kamal et al. 2018). Zu den Hauptnachteilen vom TVS gehört, dass es nicht möglich ist, die Fimbrien der Tuba uterina sowie kleine Läsionen an den Ovarien sichtbar zu machen (Mathieu et al. 2018). Ein signifikanter Teil des Ovarialkarzinoms entsteht jedoch gerade in den Fimbrien der Tuben (Mathieu et al. 2018).

3.2 CA-125:

Das Cancer Antigen 125 steht für das Protein Mucin-16 (MUC-16), es wurde in den frühen 1980er Jahren erstmals als sogenannter Tumormarker beim Ovarialkarzinom beschrieben. Es handelt sich hierbei um ein langkettiges Transmembran-Glykoprotein mit hohem Molekulargewicht (5 MDa), das von menschlichen epithelialen Ovarialkarzinomen (EOC) exprimiert wird (Bast et al. 1981). Ein normaler CA-125 Spiegel liegt bei < 35 U/ml. Etwa 85% der

Ovarialkarzinompatientinnen haben bei Diagnosestellung einen erhöhten Serum-CA 125-Wert (van der Burg et al. 1992). Der Serum-CA125 kann allerdings auch bei Menstruation oder Endometriose erhöht sein, deshalb weist dieser Wert im Frühstadium eine geringe Sensitivität auf (Dochez et al. 2019).

3.3 Die zweistufige Screening-Strategie:

Die zweistufige Strategie besteht zum einen aus einer Bestimmung des CA-125 im Zeitverlauf und zum anderen bei denjenigen Frauen mit abnormal ansteigenden Biomarkerwerten, welche jedoch lediglich eine vergleichsweise kleine Gruppe darstellen, zusätzlich aus einem TVS. Diese Strategie weist eine ausreichende Spezifität von >99,6% auf und lässt einen höheren Anteil an Erkrankungen im Frühstadium (Stadium I/II) erkennen. Demgegenüber weist CA-125 als Einzelwert hingegen keine ausreichende Spezifität oder Sensitivität für das Screening auf (Nebgen et al. 2019). Die serielle Sonographie und die regelmäßige Messung des CA125-Spiegels können bei der Unterscheidung zwischen benignen oder potenziell malignen Adnexmassen sehr hilfreich sein (Biggs und Marks 2016).

3.4 Weitere bildgebende Verfahren:

Neben TVS spielen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET) eine wichtige Rolle bei der Diagnostik von Ovarialkarzinomen. Bei unklaren TVS Befunden unterstützt die MRT bei der Differenzierung des Tumors (Outwater und Dunton 1995). Bei der Beurteilung des Ausmaßes der hämatogenen, lymphogenen und peritonealen Metastasierung des Ovarialkarzinoms zeigt sich die PET-CT und CT sensitiver als die TVS. Die beiden bildgebenden Verfahren sind nicht nur für die Stadieneinteilung bei Erstdiagnose wichtig, sondern auch im Verlauf bei der Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung und das erneute Staging (Nam et al. 2010) (Meyer et al. 1995). Die Diagnostik mittels PET-CT spielt laut der aktuellen Leitlinie eine wichtige Rolle in der Rezidivdiagnostik und wird insbesondere bei negativem CT und MRT durchgeführt (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren S33).

3.5 Weitere Screeningmethoden:

Es wurden in den letzten Jahren mehrere andere Proteinmarker beschrieben, darunter sind beispielsweise der HE4 und der TP53-Autoantikörper, die auch bei der Früherkennung von Ovarialkarzinomen eine wichtige Rolle spielen könnten und den CA125-Wert effektiv ergänzen könnten (Hellström et al. 2003).

Human epididymis protein 4 (HE4) wird von epithelialen Ovarialkarzinomzellen sezerniert, seine Funktion ist bisher noch nicht bekannt. Der HE4-Test kann jedoch einen Vorteil gegenüber dem CA125-Test besitzen, da er bei Patientinnen mit nicht malignen Erkrankungen weniger häufig positiv ist (Hellström et al. 2003).

Das Tumorsuppressorgen TP53 ist bei fast allen High-grade serösen Ovarialkarzinomen mutiert. Es wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen TP53-Mutation und progressionsfreiem Krankheitsverlauf oder Gesamtüberleben gefunden (Ahmed et al. 2010). Durch die zusätzliche Untersuchung von HE4 und CA 72.4 zu CA-125 wurden 16% mehr Ovarialkarzinome als durch die alleinige Untersuchung von CA-125 detektiert (Simmons et al. 2019). Der TP53-Autoantikörper konnte ebenfalls 16% der EOC bei Patientinnen nachweisen, bei denen CA-125 fehlte. Dies könnte darauf hinweisen, dass der TP53-Autoantikörpernachweis als Ergänzung zum herkömmlichen CA-125 Screening dienen könnte (Yang et al. 2017).

Neben den beiden oben genannten Antikörpern gibt es aktuell eine Vielzahl von Studien mit weiteren Markern, wobei sich in den nächsten Jahren noch zeigen muss, welche sich davon durchsetzen können.

4 Ätiologie und Risikofaktoren:

Der Auslöser des Ovarialkarzinoms ist bisher noch nicht genau geklärt. Es werden multiple Risikofaktoren diskutiert, die sich verschiedenen Gruppen zuordnen lassen: Es gibt endokrine, genetische sowie umwelt- und diätbedingte Risikofaktoren. Insbesondere das fortgeschrittene Alter sowie eine positive Familienanamnese bezüglich Ovarial- und Mammakarzinom spielen eine wichtige Rolle bei der Risikobewertung (Doubeni et al. 2016).

4.1 Genetische Risikofaktoren:

Die genetischen und familiären Prädispositionen spielen eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung von Ovarialkarzinomen. Mindestens 10% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom haben eine genetische Prädisposition (Malandar et al. 2004). Zu den genetischen Risikofaktoren für hereditäre Ovarialkarzinome zählen das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinomsyndrom (hereditary breast ovarian cancer Syndrome, HBOC) und das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinomsyndrom (hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome, HNPCC) (Lynch et al. 1993). In etwa 65-85% der hereditären Ovarialkarzinome ist die genetische Abnormalität eine Keimbahnmutation in Breast cancer gene BRCA1 und BRCA2 (Toss et al. 2015). Trägerinnen einer BRCA1 oder BRCA 2-Mutation haben ein 20 bis 50%iges Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Meindl et al. 2011). Das kumulative Risiko für ein Ovarialkarzinom bis zum 80. Lebensjahr beträgt 44% für BRCA1-Mutation Trägerinnen und 17% für Trägerinnen einer BRCA2-Mutation (Kuchenbaecker et al. 2017). Möglicherweise können allerdings auch weitere Suppressor- bzw. Onkogene bei der Entstehung von Ovarialkarzinomen von Bedeutung sein, darunter z.B. auch die MMR-Gene (Mismatch repair) beim HNPCC und das Tumorsuppressorgen TP53 beim Li-Fraumeni-Syndrom (Toss et al. 2015).

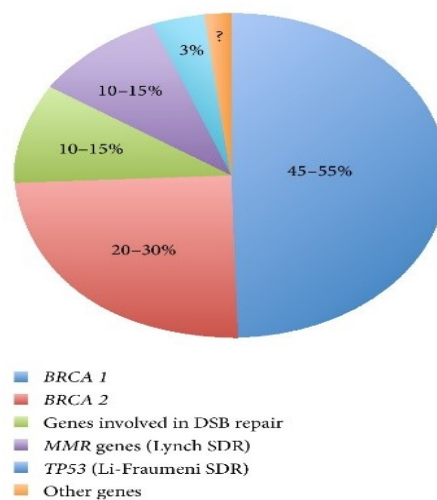


Abbildung 4: Suszeptibilitätsgene und ihre Prävalenz bei familiären Eierstockkrebsyndrom (Toss et al. 2015).

4.2 Endokrine Risikofaktoren:

Verschiedene endokrine Faktoren haben einen Einfluss auf die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms. Während die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Gestagen- und Östrogengehalt, eine Schwangerschaft und auch eine Tubenligatur zu den protektiven Faktoren zählen, steigern eine Endometriose, eine Hormonersatztherapie, eine frühe Menarche sowie eine späte Menopause, das Rauchen sowie ein hoher bzw. niedriger BMI das Ovarialkarzinomrisiko. Diese verschiedenen Risikofaktoren werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

4.2.1 Endometriose:

Bei Frauen, die an Endometriose leiden, steigt das lebenslange Risiko an Ovarialkarzinom zu erkranken von 1,4% auf 1,9%. Das Risiko für klarzellige und endometrioid Ovarialkarzinome wird dabei verdreifacht bzw. verdoppelt (Vercellini et al. 2018).

4.2.2 Orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie:

Aktuelle Studien zeigen, dass eine Hormonersatztherapie das Risiko für Ovarialkarzinome erhöht (Beral 2007), die Einnahme von oralen Kontrazeptiva hingegen das Risiko für Ovarialkarzinome verringert. Frauen, welche orale Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogengehalt ($\leq 0,035$ mg Ethinylestradiol) und niedrigem Gestagen ($< 0,3$ mg Norgestrel) über längere Zeit einnahmen, zeigten ein signifikant verringertes Risiko für ein EOC (Odds Ratio 0,19; 95% - Konfidenzintervall 0,05-0,75) im Vergleich zu Frauen, welche niemals eine hormonelle Kontrazeption angewendet hatten (Lurie et al. 2007). Beobachtungsstudien haben zusätzlich gezeigt, dass diese Verringerung des Risikos an Ovarialkarzinom zu erkranken sogar mehr als 30 Jahre anhalten kann, nachdem mit der oralen Anwendung von Kontrazeptiva aufgehört wurde. Die Risikoreduktion schwächte sich im Laufe der Zeit jedoch etwas ab. So betrug die Risikoverminderung in den ersten 10 Jahren nach Absetzen der hormonellen Kontrazeption, welche zuvor mindestens für den Zeitraum von 5 Jahren eingenommen wurde, 29 % und nach über 20 Jahren immer noch 15 %. Diese Risikoreduktion konnte allerdings nicht bei muzinösen Ovarialkarzinomen

beobachtet werden, hier zeigte sich die Inzidenz durch orale Kontrazeptiva kaum beeinflusst (Beral et al. 2008).

4.2.3 Parität, Infertilität:

Nulliparität, Infertilität, frühe Menarche und späte Menopause gelten als Risikofaktoren für Ovarialkarzinom (Cetin et al. 2008). Die erste Schwangerschaft ist mit einem verringerten Risiko für seröses Ovarialkarzinom verbunden und mit zunehmender Parität nimmt das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken weiterhin ab (Jordan et al. 2008).

4.2.4 Chirurgische Eingriffe:

Mit einer Tubenligatur lässt sich das Risiko eines Ovarialkarzinoms drastisch senken. In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass das Risiko an einem EOC zu erkranken nach dem Eingriff bis zu 34% sinkt. Dieser Effekt war auch mehr als 10 Jahre nach Operation signifikant (Cibula et al. 2011). Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-Mutation sollten bezüglich einer prophylaktischen bilaterale Salpingo-Oophorektomie (BSO) aufgeklärt werden (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie), dadurch kann das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken sowie die Gesamtmortalität gesenkt werden (Marchetti et al. 2014). Es hat sich gezeigt, dass das Erkrankungsrisiko für Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinom bei BRCA1 und BRCA2-Mutationsträgerinnen durch eine prophylaktische Oophorektomie um 80% vermindert werden kann (Finch et al. 2014). Weitere zukünftige Studien müssen diesen Aspekt beleuchten. Eine opportunistische Salpingektomie kann im Rahmen einer benignen Hysterektomie zur Risikoreduktion für ein Ovarialkarzinom erfolgen (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie maligne Ovarialtumoren, S47-S48).

4.3 Umwelt Risikofaktoren:

Chronisch körperliche Inaktivität (Cannioto et al. 2016), das Gewicht sowie das Rauchen haben einen Einfluss auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms (Jordan et al. 2008). Bezüglich des Gewichts haben Beobachtungsstudien gezeigt, dass sowohl ein hoher ($\geq 35 \text{ kg / m}^2$) als auch ein niedriger ($<20 \text{ kg / m}^2$)

BMI mit einem erhöhten Risiko für eine hochaggressive Erkrankung einhergeht (Jordan et al. 2008).

5 Klassifizierung des Ovarialkarzinoms:

5.1 FIGO und TNM-Klassifikation:

TNM	FIGO	Definition
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Befall beider Ovarien (Kapsel intakt) oder beider Tuben (Serosa intakt), Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1c	IC	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit Nachweis einer der folgenden Punkte:
T1c1	IC1	iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung in das kleine Becken oder primäres Peritonealkarzinom
T2a	Ila	Ausbreitung und/oder Tumorimplantate auf Uterus und/oder Tuben und/oder Ovarien
T2b	Ilb	Ausbreitung auf weitere intraperitoneale Strukturen im Bereich des kleinen Beckens
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder Tuben oder primäres Peritonealkarzinom mit zytologisch oder histologisch nachgewiesener Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIAi	Metastasen ≤ 10 mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen > 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	mikroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens ≤ 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	makroskopische extrapelvine Ausbreitung auf das Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens > 2 cm mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; schließt eine Ausbreitung auf die Leberkapsel und/oder die Milzkapsel ein
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Parenchymale Metastasen der Leber und/oder der Milz, Metastasen in außerhalb des Abdomens gelegenen Organen (einschließlich inguinaler Lymphknotenmetastasen und/oder anderer außerhalb des Abdomens gelegener Lymphknotenmetastasen)

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome nach TNM und FIGO (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie).

Regionale Lymphknoten-Filiale sind nach aktueller Klassifikation seit 2018 nicht länger FIGO IV. Es ist zu beachten, dass die Einteilung der Patientinnen nach FIGO-Stadium in der vorliegenden Arbeit zu der zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Klassifikation erfolgt.

5.2 Histologische Klassifikation der epithelialen Ovarialkarzinome (EOC):

EOC machen ca. zwei Drittel aller Ovarialtumoren und ungefähr 90% aller Ovarialkarzinome in der westlichen Welt aus (Prat 2017).

Epitheliale Ovarialkarzinome sind pathogenetisch in zwei Gruppen mit unterschiedlichen klinischen Verläufen unterteilt (Abbildung 5): Typ I-Tumore entstehen über die Zwischenstufe eines Borderline-Tumors und sind gut differenziert (Low-grade LG), Typ II entstehen hingegen de novo und sind schlecht differenziert (High-grade HG). Typ I und II Tumoren sind mit unterschiedlichen molekularen Alterationen verbunden: während Typ I-Tumore häufig mit BRAF-, KRAS-, BETA-Catenin, PTEN-Mutationen sowie einer Mikrosatelliteninstabilität assoziiert sind, spielen bei Typ II-Tumoren Mutationen des Tumorsuppressor-Gens P53 eine wichtige Rolle (siehe Abbildung 6) (Shih und Kurman 2004).

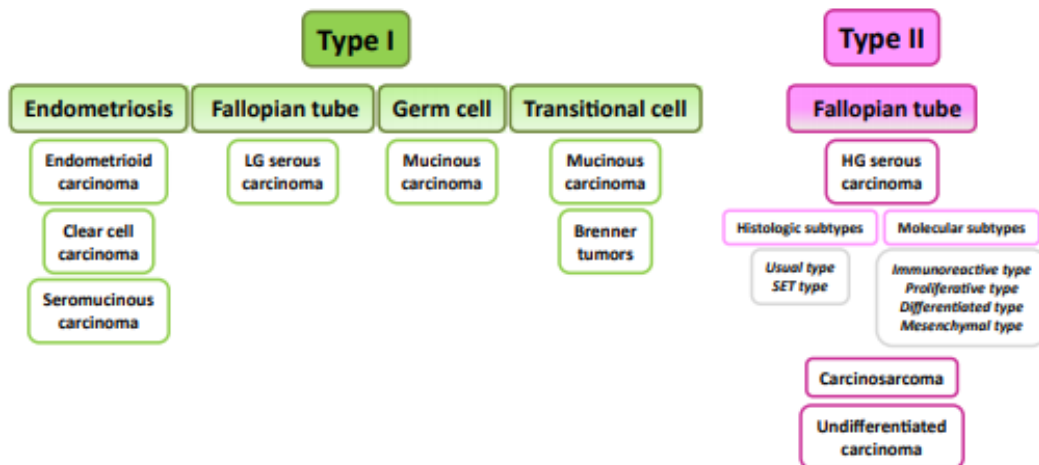


Abbildung 5: Histologische Klassifikation der Ovarialkarzinome nach Typ I und II-Tumoren (Kurman und Shih 2016).

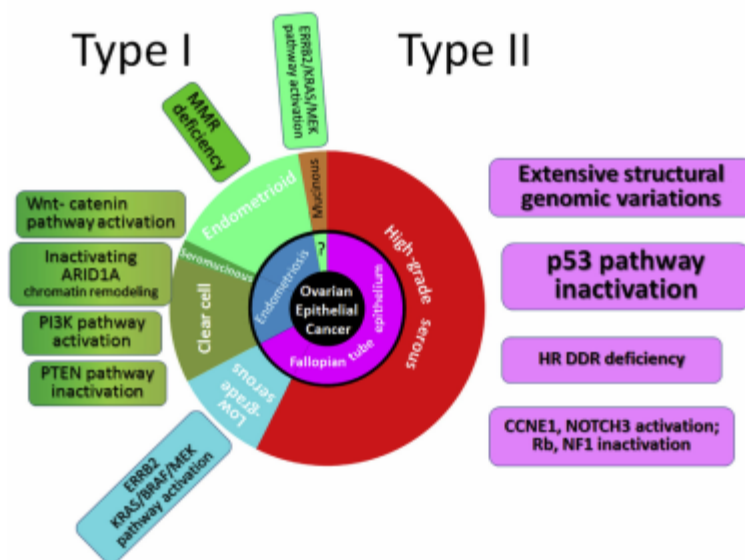


Abbildung 6: Molekulare Alterationen bei Typ I und II-Tumoren (Kurman und Shih 2016).

6 Rezidiv und Metastasierung des Ovarialkarzinoms:

Bei Erstdiagnose von Ovarialkarzinomen zeigt sich bei lediglich 19% der Patientinnen ein lokal begrenzter oder lokal fortgeschrittener Tumor, was einem FIGO I bzw. II entspricht und mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 91,9% einhergeht. Eine Lymphknotenmetastasierung oder das Vorhandensein von Fernmetasten bei Erstdiagnose, was einem FIGO III bzw. IV entspricht, ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (SEER 2023). Die Metastasierung von Ovarialkarzinomen erfolgt entweder in das Abdomen oder hämatogen, wobei das Omentum der häufigste Metastasierungsort von Ovarialkarzinomen ist (Yeung et al. 2015). Nach Abschluss der Primärtherapie entwickeln sich bei bis zu 70% der Patientinnen mit EOC im fortgeschrittenen Stadium Rezidive. Oftmals ist dies mit mehreren Rezidiven einhergehend, dann mit zunehmend kürzeren krankheitsfreien Intervallen (Armbruster et al. 2018).

7 Zerebrale Metastasierung der Ovarialkarzinome:

Eine zerebrale Metastasierung der epithelialen Ovarialkarzinome ist selten und mit einer sehr schlechten Prognose verbunden (Pietzner et al. 2009). In Studien variiert die Zahl der zerebralen Metastasierungen stark zwischen 0.3% bis 12%, im Median liegt sie bei 2.5%. Da jedoch insbesondere neuere Studien von einer höheren Inzidenz berichten, kann es sein, dass sich dank einer längeren

Lebenserwartung erkrankter Frauen oder auch aufgrund verbesserter Bildgebung diese Zahl zukünftig weiter erhöhen wird. Die ZNS-Metastasen machen sich häufig durch unspezifische neurologische Symptome bemerkbar. Zu den häufigsten Symptomen einer zerebralen Metastasierung gehören Schwäche, Krampfanfälle, veränderte Denkweisen, Sehstörung, und Schwindel (Pakneshan et al. 2014). Der häufigste Manifestationsort ist dabei das Cerebellum (Pakneshan et al. 2014). Aufgrund des seltenen Vorkommens ist eine Bildgebung des Gehirns nicht Teil der routinemäßigen Nachsorge bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Pietzner et al. 2009). Neue Studien zeigen, dass Patientinnen mit einer BRCA-Mutation ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer ZNS-Metastase des Ovarialkarzinoms aufweisen (Ratner et al. 2019). Grundsätzlich zeigt sich, dass über 80% der Patientinnen mit einer metachronen zerebralen Metastase einen fortgeschrittenen Tumor FIGO III-IV des Ovarialkarzinoms bei Erstdiagnose aufweisen (Pakneshan et al. 2014).

8 Therapie der Ovarialkarzinome:

Die Goldstandard-Therapie der Ovarialkarzinome besteht aus einer operativen Versorgung des Tumors und zusätzlich einer Systemtherapie ab FIGO IA des Primärtumors. Eine Strahlentherapie hat bis dato bei der Therapie von Ovarialkarzinomen einen untergeordneten Stellenwert (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren S86-87).

8.1.1 Operative Therapie:

Ziel der operativen Therapie ist eine vollständige Resektion des Primärtumors. Die operative Therapie ist sowohl bei Vorhandensein eines frühen (FIGO Stadium I-IIA) als auch eines späten (ab FIGO-Stadium IIB) Ovarialkarzinoms empfohlen. Die Operation umfasst: eine Längsschnittlaparotomie, die Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle, Peritonealzytologie, Biopsien aus allen auffälligen Stellen, Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen, Adnexexstirpation beidseits, Hysterektomie, Omentektomie mindestens infrakolisch, Appendektomie (bei muzinösem/ unklarem Tumortyp), beidseits pelvine und paraaortale Lymphadenektomie. Im Falle eines unilateralen Tumors

im FIGO-Stadium I kann eine fertilitätserhaltende operative Therapie durchgeführt werden (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie).

Ist im Vorfeld eine maximale Zytoreduktion im Rahmen der Operation nicht zu erwarten, kann eine primäre neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden. Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass die Prognose hierbei schlechter als bei einer primär erfolgreichen zytoreduktiven Operation ist (Bristow et al. 2007). Jedoch zeigt sich im Fall einer R0-Resektion nach neoadjuvanter Chemotherapie die gleiche Therapiewirksamkeit wie bei der primären Debulking Operation mit maximaler Zytoreduktion R0 (Fagotti et al. 2020).

8.1.2 Systemische Primärtherapie:

Standardmäßig ist bei der systemischen Therapie des Ovarialkarzinoms eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen, ausgenommen ist lediglich das FIGO-Stadium IA G1. Im fortgeschrittenen Stadium kann eine additive Therapie mit Bevacizumab erwogen werden.

In der folgenden Tabelle ist die systemische Primärtherapie des malignen Ovarialkarzinoms gemäß des aktuellen Leitlinienprogramms zusammengefasst: (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie).

Stadium der Krankheit	Therapieempfehlung
FIGO-Stadium IA, Grad 1 nach komplettem operativem Staging	keine adjuvante Chemotherapie
FIGO-Stadium IC oder IA/IB und Grad 3	platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen
FIGO-Stadium IA Grad 2, IB Grad 1/2	optional platinhaltige Chemotherapie über 6 Zyklen
FIGO-Stadium IIb-IV	Carboplatin AUC 5+Paclitaxel 175mg/m ² über 3h i.v für 6 Zyklen alle 3 Wochen
FIGO-Stadium IIIB-IV	zusätzliche optionale Behandlung mit Bevacizumab

Tabelle 2: Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zur systemischen Primärtherapie der Ovarialkarzinome.

9 Therapie der zerebralen Metastase:

Für die verschiedenen Therapiemöglichkeiten der ZNS-Metastasen müssen der Allgemeinzustand der Patientinnen, die Ausprägung der Symptome und das Vorhandensein weiterer Filiae berücksichtigt werden. Zu den therapeutischen Optionen der zerebralen Metastase aus einem epithelialen Ovarialkarzinom gehören eine Operation, Chemotherapie und Bestrahlung, und supportiv dazu die Anwendung von Kortikosteroiden (McMeekin et al. 2001). Laut der

Metaanalyse von Pakneshan et al. erhielten von 591 Patientinnen mit ZNS-Metastase 30% der Patientinnen eine Ganzhirn-Strahlentherapie, 15,4% eine Ganzhirn-Strahlentherapie sowie eine Operation, 13% eine Ganzhirn-Strahlentherapie sowie eine Chemotherapie, 11,1% alle drei Modalitäten, 9,1% eine systemische Chemotherapie, 6,5% alleinig Steroide, 6,5% eine palliative oder gar keine Behandlung, 5,3% nur eine Operation, 0,5% eine intrathekale Chemotherapie, 1,9% eine Operation sowie Chemotherapie und 0,4% eine Ganzhirn-Strahlentherapie sowie eine intrathekale Chemotherapie (Pakneshan et al. 2014). Patientinnen profitieren von einer interventionellen Therapie (Bestrahlung, Operation, Chemotherapie). Die alleinige Behandlung mit Kortikosteroiden konnte bisher keine Wirkung auf die Mortalität zeigen und ist häufig ein palliatives Verfahren zur Linderung der Symptome. Eine interventionelle Therapie hingegen führt zu einer Verlängerung des Überlebens im Median von 2 auf 7 Monate (McMeekin et al. 2001). Die Addition des VEGF-Antikörper Bevacizumab zur Chemotherapie kann das Outcome der Patientinnen mit einer ZNS-Filix verbessern (Tate et al. 2022).

10 Prognose:

Ein fortgeschrittenes Tumorstadium, der Verbleib eines postoperativen Tumorrestes bei primärer Operation, ein schlechter Allgemeinzustand sowie ein höheres Alter >65 Jahre, begünstigen eine schlechte Prognose. Auch der histologische Typ hat Einfluss, so sind muzinöse sowie klarzellige Tumore mit einer ungünstigeren Prognose verbunden. Gleichsam ist ein hohes Tumorgrading mit einem schlechten Outcome assoziiert (Roett und Evans 2009). Etwa 70% der Ovarialkarzinome sind im Stadium III oder IV diagnostiziert, was mit einer schlechten Prognose einhergeht (Roett und Evans 2009). Die Fünfjahresüberlebensrate von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen ohne Fernmetastasen liegt bei 92,4% und mit Fernmetastasen bei 31,5% (SEER 2023). Laut aktueller Studien weist das klarzellige EOC im Frühstadium ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben im Vergleich zu serösem EOC auf. Der muzinöse Typ zeigt ein schlechteres Gesamtüberleben als nicht-muzinöse histologische Typen. Somit ist der histologische Typ ein wichtiger Prognosefaktor im Frühstadium des EOC (Hsieh et al. 2019).

11 Immunhistochemische Marker:

Im Folgenden werden verschiedene immunhistochemische Marker vorgestellt, welche im Rahmen der Arbeit bei Ovarialkarzinomen und der ZNS-Metastase analysiert wurden.

11.1 HER1-4:

Human epidermal growth factor receptor (HER) werden in epithelialen, mesenchymalen, sowie neuronalen Geweben verstärkt exprimiert. Die Familie der HER-Rezeptoren besteht aus vier verschiedenen Tyrosinkinase HER1, HER2, HER3 und HER4 (Citri 2003; Harris et al. 2003). Diese spielen insbesondere bei der Zelldifferenzierung und bei der Regulierung des Zellwachstums eine wichtige Rolle (Citri 2003; Harris et al. 2003). In mehreren Tumorentitäten kann man eine verstärkte Expression der HER-Rezeptoren feststellen, welche nicht nur die Tumorpheriferation und -migration, sondern auch die Invasion und Differenzierung der Tumorzellen beeinflusst (Holbro 2003).

Eine Überexpressivität von HER1 konnte insbesondere bei Lungen- und Kolonkarzinomen wie auch bei Glioblastomen festgestellt werden (Sharma et al. 2007; Gan et al. 2009; Yarden und Pines 2012). HER2 ist oftmals bei Mammakarzinomen (Arteaga et al. 2011) und auch in Magenkarzinomen (Tanner et al. 2005) verstärkt exprimiert. Die Expressivität von HER3 und HER4 ist nicht so genau definiert (Esparís-Ogando et al. 2016). Neben Ovarialkarzinomen (Sheng et al. 2010) ist eine veränderte HER3 Expression in Magen- und Mammakarzinomen (Jaiswal et al. 2013) beschrieben. Dem gegenüber wurden Veränderungen von HER4 unter anderem in Melanomen (Prickett et al. 2009), Medulloblastomen (Gilbertson et al. 2001) und Bronchialkarzinomen (Ding et al. 2008) detektiert. Die klinische Relevanz der Expression von HER Rezeptoren zeigt sich in der zunehmenden Anzahl von Antikörpertherapien gegen die extrazelluläre Domäne der Tyrosinkinase in der Tumorthherapie, wie beispielsweise Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen HER2, der bei Mammakarzinomen eingesetzt wird (Esparís-Ogando et al. 2016). Bei HER2-Low Mammakarzinomen, welche 45 bis 55% der Mammakarzinome ausmachen, erwiesen sich die anti-HER2-Medikamente auch als wirksam und verbessern

dementsprechend die Prognose (Wu et al. 2023). Inwieweit die Expressivität von HER-Rezeptoren mit der Prognose des Ovarialkarzinoms korreliert, wird an späterer Stelle noch ausführlich diskutiert werden. So zeigt exemplarisch eine Metastudie von Luo et al. mit über 5000 eingeschlossenen Patientinnen, dass die Expression von HER2 Rezeptoren negativ mit der Prognose bei Ovarialkarzinomen korreliert (Luo et al. 2018; Ouyang et al. 2015).

11.2 Napsin A:

Napsin A ist eine Asparginprotease, die zur Familie der Peptidasen A1 gehört (Tatnell et al. 1998). Napsin A Expression wurde in verschiedenen gesunden Gewebe und Tumoren festgestellt (Tatnell et al. 1998) (Weidemann et al. 2021). Unter den gesunden Geweben mit einer vermehrten Napsin A Expression sind Lungengewebe (in den Pneumozyten und alveolären Makrophagen), Nierengewebe (v.a. in den proximalen Tubuli), die Endometriumdrüsen und die Nebenhodentubuli. Zu den Tumorentitäten mit ebenfalls deutlich vermehrter Expression von Napsin A gehören bronchiales Adenokarzinome, klarzellige Ovarialkarzinome, endometriale klarzellige Karzinome, papilläre Nierenzellkarzinome (Weidemann et al. 2021). Die vermehrte Napsin A Expression in Lungenadenokarzinomen konnte auch als wichtiges Unterscheidungsmerkmal zwischen primärem Lungenadenokarzinom und Lungenmetastase dienen (Chuman et al. 1999). Die Metastasen eines Lungenadenokarzinomes zeigten ebenfalls eine verstärkte Expression von Napsin A, dies gilt auch für ZNS-Metastasen (Wu et al. 2020). Zu der Napsin A Expression bei ZNS-Metastasen anderer primärer Tumore gibt es aktuell nahezu keine Daten. Von einer Korrelation zwischen der Napsin A Expression und dem Stadium des Nierenzellkarzinoms wurde ebenfalls berichtet (Xu et al. 2014). Des Weiteren spielte bei Ovarialkarzinomen die immunhistochemische Untersuchung auf Napsin A eine bedeutende Rolle. In der Studie von Yamashita et al. wurde eine Expression von Napsin A nur bei klarzelligen Ovarialkarzinomen und klarzelligen Ovarialfibromen festgestellt. Im Gegensatz dazu wurde bei serösen Adenokarzinomen, endometrioiden Karzinomen, Borderline Tumoren, muzinösen Adenokarzinomen und Dottersacktumoren des Ovars keinerlei Expression von Napsin A beobachtet. Napsin A gilt daher als sensitiver und

spezifischer Marker für klarzellige Ovarialkarzinome. Es dient auch zur Unterscheidung von Ovarialkarzinomen anderer Histologie, insbesondere dem High-grade serösen Ovarialkarzinom, welches für Napsin A negativ ist (Yamashita et al. 2015) (Rekhi et al. 2018). Eine fehlende Napsin A Expression hat sich bei verschiedenen Plattenepithelkarzinomen, verschiedenen Subtypen von Mammakarzinomen, Adenokarzinomen der Prostata und verschiedenen Weichteil- und Knochtumoren gezeigt (Weidemann et al. 2021).

11.3 PAX8:

Während der Ontogenese sind Paired box Proteine (PAXs) bei verschiedenen Geweben vermehrt exprimiert und spielen hierbei eine wichtige Rolle (Mansouri et al. 1996). Paired box Protein-8 (PAX8) gehört zu der PAX-Proteine Familie, welche aus 9 PAX-Proteinen besteht. Aufgrund ihrer bedeutenden Rolle während der Organogenese führen Mutationen oder das Fehlen der PAX-Proteine zu erheblichen Entwicklungsstörungen (Peters et al. 1999). Allerdings regulieren die meisten adulten Zellen die PAX-Expression herunter. Im Falle einer Persistenz der PAX-Expression kommt es zu nachteiligen Folgen. So wurde von einer Entartung des Phänotyps (Wilm et al. 1998) und von einem Wachstum und Fortschreiten der Karzinomerkrankungen berichtet. Eine starke Expression von PAX2, 3, 5, 7 und 8 wurde in einer Vielzahl der Karzinomarten festgestellt (Robson et al. 2006).

PAX8 eignet sich als Marker für die Bestätigung der Primärtumorlokalisation. Hierfür gilt PAX8 als sensitiver Marker für Schilddrüsen-, Nieren-, Müller- und Thymustumoren. Im Gegenteil dazu fehlt eine Expression von PAX8 bei Lungenadenokarzinomen, Brust-, Nebennierenneoplasien und der Mehrheit der gastrointestinalen Tumoren (Laury et al. 2011). Ein häufiger Metastasierungsort des Mammakarzinoms stellt das Ovar dar (Tian et al. 2019), diese Metastase ähnelt oftmals klinisch und morphologisch einem primären Ovarialkarzinom. Mithilfe der immunhistochemischen Färbung mit PAX8 kann die Differenzierung beider Entitäten signifikant verbessert werden, da die Ovarialkarzinome nahezu alle PAX8 positiv und Mammakarzinome stets PAX8 negativ sind (Nonaka et al. 2008). So gilt PAX8 zusätzlich als ein sehr sensitiver und spezifischer Marker für

primäre EOC (Mhaweck-Fauceglia et al. 2012). In den Studien von Laury et al. waren die Mehrheit der serösen und nicht serösen Ovarialkarzinome PAX8 positiv, allerdings waren die kleinzelligen Ovarialkarzinome PAX8 negativ (Laury et al. 2011). Fast alle klarzelligen Ovarialkarzinome, Low-grade und High-grade seröse Tumoren des Ovars, der Tuba uterina und des Peritoneums sind immunreaktiv für PAX8 (Laury et al. 2011).

11.4 WT1:

Das WT1-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 befindet (Al-Hussaini et al. 2004). Es reguliert die Expression mehrerer Gene, die an der zellulären Proliferation und Entwicklung beteiligt sind. Darüber hinaus spielt es eine wichtige Rolle bei der Gewebedifferenzierung, insbesondere des Urogenitaltraktes (Pritchard-Jones et al. 1990). Unter anderem reguliert WT1 die Expression von p53 (Maheswaran et al. 1993). Beide, WT1 und p53, haben zusammen einen Einfluss auf das Wachstum und die Atresie der Ovarien (Makrigiannakis et al. 2000). In gesunden reifen Ovarien wird Wt1 im Oberflächenepithel, im Stroma und in den Granulosazellen der Ovarien exprimiert (Pelletier et al. 1991). Im Ovarialtumorgewebe ist WT1 charakteristisch für seröses Ovarialkarzinom und selten exprimiert in nicht serösem Ovarialkarzinom (Bárcena und Oliva 2011). WT1 wird häufig verwendet, um zwischen Ovarialkarzinomen und Mammakarzinomen zu unterscheiden. Allerdings ist WT1 weniger spezifisch als PAX8, da es in einigen Fällen bei Mammakarzinomen positiv ist (Nonaka et al. 2008). Einen zusätzlichen Vorteil präsentiert PAX8 im Vergleich zu WT1, dass es häufig in klarzelligen und endometrioiden Karzinomen exprimiert wird, während WT1 generell negativ oder fokal positiv ist (Nonaka et al. 2008) (Al-Hussaini et al. 2004). Darüber hinaus spielt WT1 auch eine Rolle bei der Unterscheidung von High-grade serösem Ovarialkarzinom und klarzelligem Ovarialkarzinom. WT1 wurde bei High-grade serösem Ovarialkarzinom vermehrt exprimiert, währenddessen fehlte die WT1-Expression bei klarzelligen Ovarialkarzinomen (Rekhi et al. 2018).

12 Zielsetzung dieser Arbeit:

Ziel der Arbeit ist es, Patientinnen mit epithelialen Ovarialkarzinomen zu untersuchen, die im Verlauf eine ZNS-Metastasierung entwickelt haben. Hierbei wurden verschiedene Faktoren wie Alter bei Erstdiagnose, Histologie, FIGO-Stadium, histologisches Grading, Auftreten eines Rezidivs, Rezidivart, Fernmetastasierung, verschiedene Therapien, der R-Status sowie das Outcome der Patientinnen untersucht.

Das 1.Kollektiv, welches aus Patientinnen mit metachronen ZNS-Metastasen besteht, lässt sich dann im zweiten Schritt anhand der oben genannten Kriterien mit Patientinnen ohne ZNS-Metastasen vergleichen. Hier stellt sich die Frage, wie häufig eine zerebrale Metastasierung ist, oder auch, welche bisher etablierten und nicht etablierten Faktoren eine solche Metastasierung begünstigen könnten. Wann tritt eine ZNS-Metastasierung auf und wie lange ist das Überleben nach der ZNS-Metastase?

Zusätzlich erfolgt im experimentellen Teil eine immunhistochemische Untersuchung der ZNS-Metastase sowie des Primarius bei den Patientinnen mit einer metachronen ZNS-Metastasierung, welche eine operative Resektion der ZNS-Filia erhielten. In diesem Patientinnenkollektiv wurde sowohl der Primarius als auch die ZNS-Metastase auf die Expression von HER1, HER2, HER3 und HER4 untersucht. Hier stellt sich die Frage wie stark die Expression der einzelnen Rezeptoren jeweils ist. Gibt es eine Heterogenität oder Unterschiede in der Expressivität einzelner Rezeptoren zwischen Primarius und ZNS-Metastase? Dies könnte zukünftig einerseits für das Verständnis des zugrundeliegenden Pathomechanismus, welcher die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung erhöht, helfen, andererseits Relevanz bei einer gezielten Therapie erlangen.

II Methodik:

Die Patientinnendaten und das Untersuchungsmaterial wurden durch das Departement für Frauengesundheit, Universitätsfrauenklinik Tübingen, das Institut für Pathologie und das Institut für Neuropathologie in Tübingen zur Verfügung gestellt. Alle Patientinnen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Datenerfassung und Verwendung von Biopsiematerial ab. Für diese Arbeit wurde eine Beratung und ein Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen eingeholt (Nr.120/2017BO2).

1 Patientinnenkollektiv:

Die Datenerhebung erfasst den Zeitraum zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.03.2019. Sie erfolgte retrospektiv aus den Krankenakten des Archivs des Universitätsfrauenklinikums Tübingen, einschließlich Befunden der bildgebenden Diagnostik sowie der Pathologie und Neuropathologie. Im betrachteten Zeitraum wurden in der Frauenklinik Tübingen 1749 Patientinnen mit epitheliales Ovarialkarzinom behandelt. Davon hatten 24 (1,37%) Patientinnen eine ZNS-Metastasierung.

Für die klinische Untersuchung wurden Daten von 24 Patientinnen aufgenommen, welche ein histologisch gesichertes primäres epitheliales Ovarialkarzinom hatten und außerdem metachrone ZNS-Metastase im Rahmen der Nachsorge aufwiesen, 6 davon wurden an der ZNS-Metastase operiert. Hier konnte die gleiche Entität der Metastase histologisch gesichert werden. Dieses Kollektiv wird im Folgenden als Patientinnenkollektiv Nummer 1 bezeichnet.

Als Kontrollgruppe für die klinische Untersuchung wurden die Daten von 258 Patientinnen, welche zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2010 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen an Ovarialkarzinomen operiert wurden und zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine ZNS-Metastase hatten, herangezogen.

Alle Patientinnen mit einem epitheliales Ovarialkarzinom und keiner synchronen oder metachronen Hirnmetastasierung wurden eingeschlossen. Patientinnen mit Ovarialkarzinomen anderer Histologie wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patientinnen ausgeschlossen, deren Patientenakten unvollständig waren,

relevante Tumordaten fehlten bzw. kein Follow up dokumentiert war. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 125 der 258 Patientinnen eingeschlossen werden. Dieses Patientinnenkollektiv wird im Folgenden als Kollektiv Nummer 2 bezeichnet.

In beiden Patientinnenkollektiven wurden nur Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinomen eingeschlossen.

Zu untersuchende Parameter waren: Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung des Ovarialkarzinoms, Tumorstadium bei Diagnosestellung, Histologie, Grading, FIGO-Stadium, Operabilität, Resttumor, Art der Chemotherapie, Art des Rezidivs, Metastasierung, ZNS-Metastase.

Für den experimentellen Teil wurden Patientinnen aus dem 1. Kollektiv, welche eine histologisch gesicherte ZNS-Metastase des Ovarialkarzinoms in der Nachsorgeuntersuchung aufwiesen und eine Resektion der ZNS-Filia im Universitätsklinikum Tübingen erhielten, eingeschleust (n=5)¹. Es wurden aus der UKT 11 weitere Patientinnen eingeschlossen, die eine histologisch gesicherte metachrone ZNS-Metastase des EOC hatten, in diesen Fällen erfolgte die vorherige Behandlung des primarius extern. Bei diesen insgesamt 16 Patientinnen wurden immunhistochemisch die Expression von HER1, HER2, HER3, HER4, Napsin A, WT1, sowie die PAX8 Expression in 15 Proben von ZNS-Metastasen und in 8 EOC bestimmt. Im Weiteren wird dieses Patientinnenkollektiv als Kollektiv Nummer 3 bezeichnet.

Eine Übersicht über die Zusammensetzung der einzelnen Kollektive findet sich in der untenstehenden Abbildung 7.

¹ Von den insgesamt 6 an der ZNS – Metastase operierten Patientinnen konnten die Gewebeproben einer Patientin aufgrund mangelnder Tumorgröße nicht ausgewertet werden.

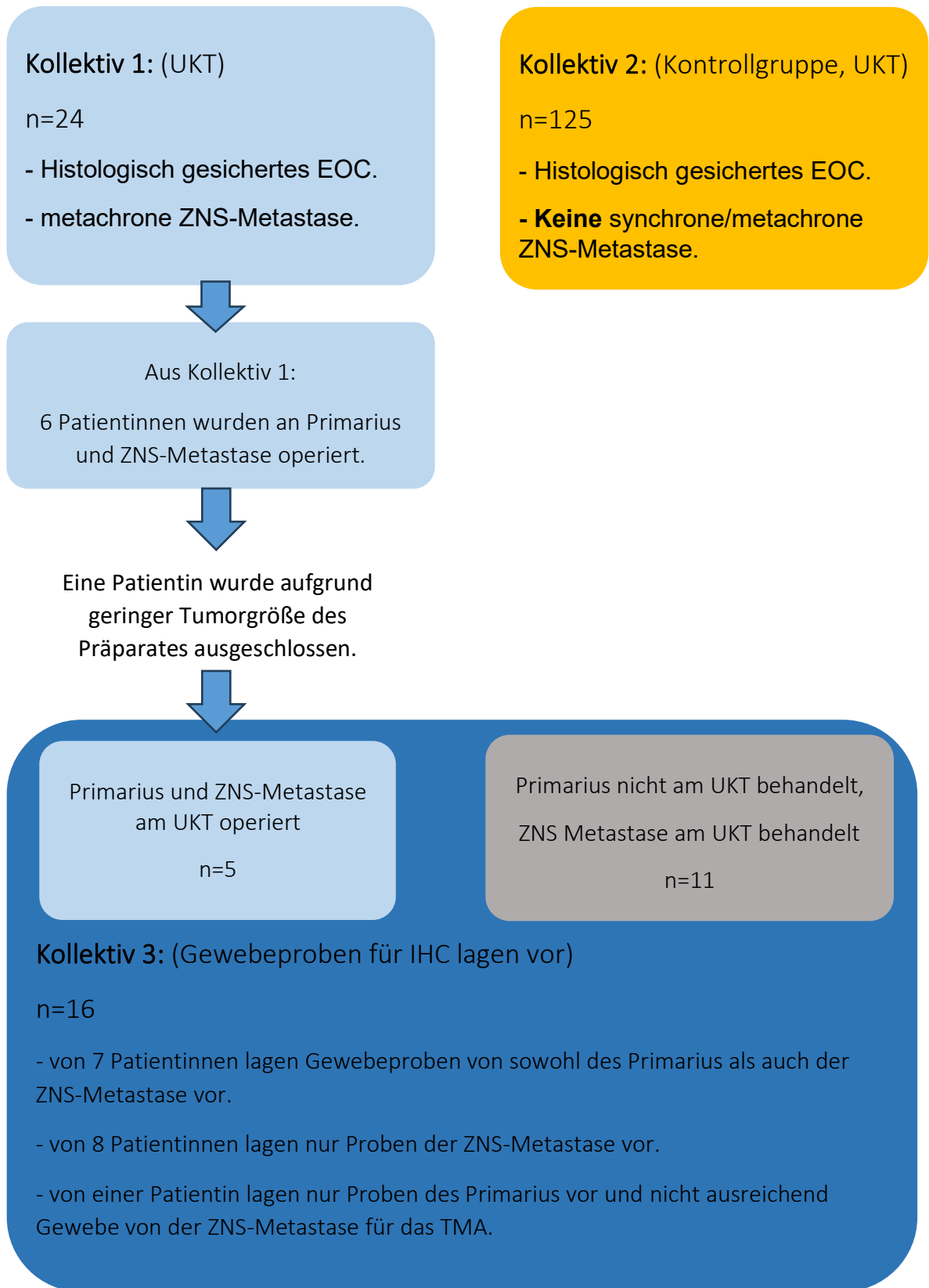


Abbildung 7: Zusammensetzung der Kollektive in der Übersicht.

2 Herstellung des Tissue Microarrays (TMA):

Im experimentellen Teil erfolgte die immunhistochemische Untersuchung der primären epithelialen Ovarialkarzinome und der Metastasen auf die Expression von HER1, HER2, HER3, HER4, Napsin A, PAX8 und WT1. Es wurden 1 TMA und davon 7 Leerschnitte angefertigt. Bei 10 Fällen wurden aufgrund zu kleiner Gewebeproben 70 Leerschnitte angefertigt und gesondert immunhistochemisch untersucht. Für die Herstellung der TMA wurden in dieser Arbeit insgesamt 45 Paraffinblöcke aus dem Institut für Pathologie und Neuropathologie in Tübingen analysiert. Von den in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeproben des Ovarialkarzinoms, beziehungsweise der Metastase (Tabelle3), wurde ein HE-Schnitt angefertigt. Anschließend wurde durch eine Fachärztin für Pathologie die Tumorregion gekennzeichnet, um ein größtmögliches Tumolvolumen im späteren Array zu gewährleisten. Eine Einarbeitung in die Methodik und Auswertung erfolgte in der Pathologie durch eine Fachärztin für Pathologie und zwei medizinisch-technische Assistentinnen.

Der TMA wurde mit einem MTA-Booster der Firma Beecher Instruments hergestellt. Bei diesem Verfahren wird in einem Paraffinblock erst mit einer Nadel ein Hohlraum gestanzt. Eine andere Nadel, die dicker ist, dient der präzisen Entnahme von Tumorgewebsstücken aus selektierten Bereichen eines Spenderblockes und deren Platzieren in die Löcher des Empfängerblocks. Der Gewebezylinder hatte einen Durchmesser von 0,6mm. Jeder Tumorbezirk wurde dreimal gestanzt. Zur Orientierung des TMAs wurde ein anderes Gewebe, hier Leber, eingesetzt. Somit ergaben sich 1 TMA mit einer Gesamtzahl von 35 Gewebeproben-Triplets und 77 Leerschnitten.

45 Paraffinblöcke	
Gewebematerial	Anzahl
Primäres Ovarialkarzinom	13
ZNS-Metastase	15
Andere Metastase	15
Rezidiv	1
Gesundes Lebergewebe (Zur Orientierung)	1

Tabelle 3: Paraffinblöcken zugeordnetes Gewebe.

3 Immunhistochemische Färbung:

Im Anschluss erfolgte die immunhistochemische Färbung. In der Immunhistochemie wird das Prinzip der Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen genutzt. Durch den Einsatz spezifischer Antikörper kann die Verteilung von spezifischen Antigenen am histologischen Schnitt sichtbar gemacht werden. Die Immunhistochemie wurde vollautomatisch mithilfe des Gerätes Ventana_Benchmark xT von Roche und des Detektionskits OptiView DAB IHC Detection Kit im Labor des Allgemeinen Pathologischen Instituts in Tübingen durchgeführt. Die verwendeten Antikörper:

HER1	Bestellnummer: M7239 monoclonal mouse, Klon: E30 Firma Dako Verdünnung 1:40 in Antibody-Diluent der Firma Zytomed Vorbehandlung Protease I, 8min, Optiview
HER2	Bestellnummer: 790-2991 Firma Roche Ready to use Antikörper Vorbehandlung: CC1 64 min, Optiview
HER3	Bestellnummer: 12708 monoclonal rabbit, Klon D22C5 Firma Cell Signaling Verdünnung 1:25 in Antibody-Diluent der Firma Zytomed Vorbehandlung CC1 64min, Optiview
HER4	Bestellnummer: ab32375 Firma abcam Verdünnung 1:50 in Antibody-Diluent der Firma Zytomed Vorbehandlung CC1 64 min. Optiview
WT1	Bestellnummer: M3561/Clone 6F-H2 Firma Dako Verdünnung 1:250 in Antibody-Diluent der Firma Zytomed Vorbehandlung: CC1 64 min, Optiview
Napsin A	Bestellnummer: Mob 463 Firma Zytomed Verdünnung 1:200 in Antibody-Diluent der Firma Zytomed Vorbehandlung: CC1 64 min, Optiview
PAX8	Bestellnummer: 760-4618 Firma Roche Verdünnung 1:100 in Antibody-Diluent der Firma Zytomed Vorbehandlung: CC1 24m, 16min 37°C

Tabelle 4: Beschreibung der eingesetzten Antikörper.

HER1, HER3, HER4, WT1, Napsin A, und PAX8 wurden jeweils mit Antibody Diluent der Firma Zytomec (ZUC025-500) verdünnt. HER 2 ist RTU (ready to use) Antikörper. Aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen der Antikörper wurden für den Ventana Benchmark Färbeautomaten verschiedene Programme angewendet: Während das Programm für die Färbung von HER1 eine

enzymatische Vorbehandlung mit Protease 1 benutzt, laufen die Programme für HER3, HER4, WT1, Napsin A und PAX8 zur Antigen-Demaskierung mit einem Tris-basierten Puffer (Cell Conditioning 1, CC1). Für die Immunhistochemische Untersuchungen für HER2 und HER4 wurden Positivkontrollen mitangefärbt. Als Positivkontrolle dienten für HER2 als On-Slide Kontrolle Mammakarzinomzellen: Zelllinien MCF7 und SK3BR, für HER4 ebenfalls Mammakarzinomzellen.

Nach Abschluss der Färbung wurden die Präparate, zunächst mit tensidhaltigem Detergens gespült, um Reste des ölhaltigen Liquid Coverslip (LCS) zu entfernen, dann mit Wasser und zuletzt gründlich mit destilliertem Wasser gespült, um das Detergens vollständig zu entfernen. Im Anschluss wurden die Präparate in eine aufsteigende Alkoholreihe (70%ig, 80%ig, 2×96%ig, 4×100% ig) für jeweils eine Minute und dann viermal ebenfalls eine Minute in ein Xylolbad verbracht. Als letzten Schritt wurden Deckgläser mit permanentem Eindeckmedium Cytoseal XYL der Firma Thermo Scientific mithilfe des Glas-Eindeckautomaten Microm CTM6 derselben Firma auf den Objektträger aufgelegt.



Abbildung 8: Leerschnitt des TMA mit HER1 immunhistochemisch angefärbt.

4 Auswertung:

Anschließend erfolgte die Auswertung durch mich in Rücksprache mit einer Fachärztin für Pathologie. Die Auswertung der immunhistochemisch gefärbten Präparate wurde mit einem Zeiss Axiostar Lichtmikroskop durchgeführt.

Eine Beurteilung des Karzinomgewebes erfolgte nach dem Kriterium, wie viel Prozent der Tumorzellen immunhistochemisch angefärbt werden konnten, analog zu der Auswertungsempfehlung für HER2 bei Mammakarzinom (Wolff et al. 2013). Dabei wurden die drei Gewebeproben aus dem gleichen Tumor jeweils als Einheit ausgewertet. (Siehe untenstehende Tabelle 5)

Antikörper	IHC Score	Reaktionsmuster	IHC Auswertung
HER1 HER2 HER3 HER4	0	Keine Anfärbung oder Anfärbung in weniger als 10% der Tumorzellen	Negativ
	1+	Schwache Anfärbung der inkompletten Zellmembran in mehr als 10% der Tumorzellen	
	2+	Mäßiggradige Färbung der kompletten Zellmembran in mehr als 10% der Tumorzellen	Positiv
	3+	Starke Anfärbung der kompletten Zellmembran in mehr als 10 % der Tumorzellen	
Napsin A PAX8 WT1	0	Keine Anfärbung	Negativ
	1+	<10% der Tumorzellen sind angefärbt	
	2+	>10% der Tumorzellen sind angefärbt	Positiv

Tabelle 5: Kriterien für die Auswertung der immunhistochemischen Färbungen (IHC).

5 Statistik:

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Version 29.0.0.0 verwendet. Mithilfe des Programms wurden Median, Range (min.-max.), Mittelwert, 95%-Konfidenzintervall (untere Grenze - obere Grenze) und Häufigkeiten berechnet. Die Kaplan-Meier-Methode und der log-Rank-Test wurden zur Auswertung des Gesamtüberlebens und der Überlebenszeiten nach verschiedenen Ereignissen genutzt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen.

III Ergebnisse:

1 Patientinnenkollektiv 1:

1.1 Charakteristika des Patientinnenkollektivs:

Parameter	n=Patientinnen
Gesamt	24
Alter bei Erstdiagnose (ED) des EOC: (das Alter lag im Median bei 56 Jahren)	
<56	11
≥56	13
FIGO:	
I	1
II	3
III	10
IV	10
Grading:	
G1	0
G2	8
G3	13
GX (keine Angabe im pathologischen Bericht)	3
Histologie:	
Serös	22
Endometrioid	1
Anders	1
Tumorrest (bei primärer OP):	
0mm	14
<1cm	7
≥1cm	2
Rezidiv:	
Ja	12
Nein	12
Extrakranielle Metastase:	
0	2
1	8
≥2	14
Altersgruppe bei der ZNS-Metastase:	
<60Jahre	11
≥60Jahre	13
Parameter	Median (Range(Monate))
Intervall ED bis zum Rezidiv	25,5 (6-80)
Intervall ED bis zur ersten Fernmetastase	10,5 (0-75)
Intervall ED bis zur ZNS-Metastase	29 (10-98)
Intervall erste Fernmetastase bis zur ZNS-Metastase	23 (0-68)
Intervall Rezidiv bis zur ZNS-Metastase	11 (0-34)
Intervall ED bis zum Versterben	34 (12-109)
Intervall Rezidiv bis zum Versterben	14 (6-43)
Intervall erste Fernmetastase bis zum Versterben	30 (2-109)
Intervall ZNS-Metastase bis zum Versterben	3 (1-84)

Tabelle 6: Charakteristika des Patientinnenkollektivs 1.

Der Beobachtungszeitraum vom Kollektiv 1 beträgt im Median 40,5 Monate (12-128 Monate).

1.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms:

Bei den 24 Patientinnen mit metachroner ZNS-Metastasierung lag das mediane Alter bei Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms bei 56 Jahren (Range 42-71 Jahre) (Ghidhaoui et al. 2019, Abstract ESGO). 50% der Patientinnen waren bei Erstdiagnose zwischen 52 und 62 Jahre alt.

1.3 FIGO-Stadium:

Die untenstehende Tabelle 7 zeigt die Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des FIGO-Stadiums. 83,3% der Patientinnen (n=20) wiesen ein hohes FIGO-Stadium III-IV auf (Ghidhaoui et al. 2019, Abstract ESGO). Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms mit einem hohen FIGO-Stadium III/IV lag bei 54,5 Jahren, die jüngste Patientin war 42 und die älteste 68 Jahre alt. 16,7% der Patientinnen (n=4) wiesen ein FIGO-Stadium I-II auf.

	FIGO I/II	FIGO III/IV
n= Patientinnenanzahl (%)	4 (16,7%)	20 (83,3%)
Alter im Median bei ED , Range (min.-max.)	65 (56J-71J)	54,5 (42J-68J)

Tabelle 7: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des FIGO-Stadiums.

1.3.1 Überleben in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums:

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebten 25% der Patientinnen (n=5) mit FIGO III-IV und 50% der Patientinnen (n=2) mit FIGO I-II noch. Beim Vergleich des Überlebens anhand des FIGO-Stadiums des Primärtumors zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,61$) für Patientinnen mit einem niedrigen FIGO-Stadium des Ovarialkarzinoms. Hierbei ist die kleine Fallzahl zu beachten. Patientinnen mit FIGO I-II überleben im Durchschnitt 64,75 Monate (95%CI 28,74-100,76), während Patientinnen mit FIGO III-IV im Durchschnitt 60,73 Monate (95%CI 43,84-77,62) überlebten (siehe untenstehende Abbildung 9).

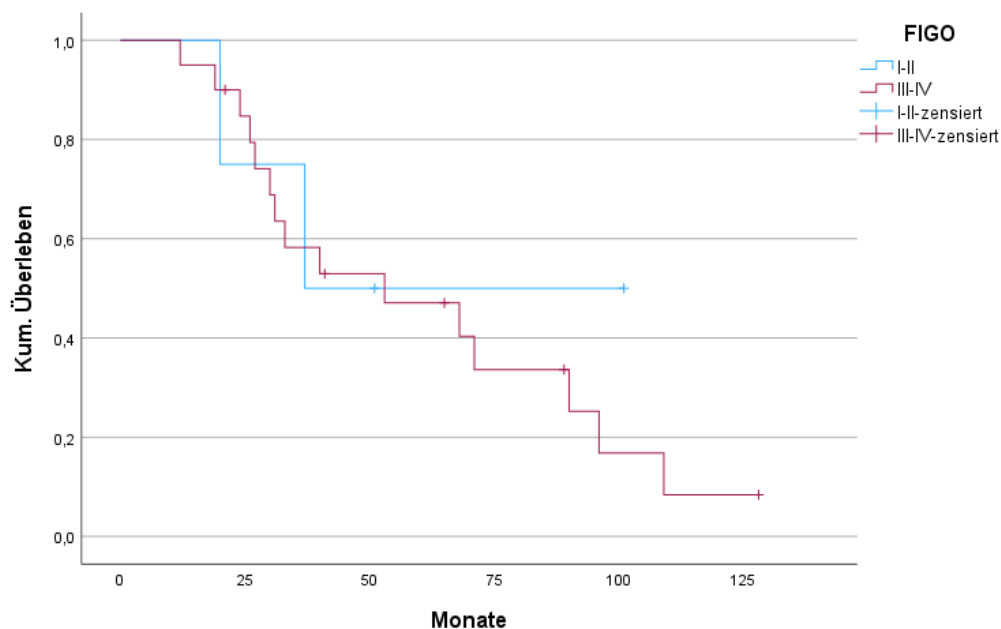


Abbildung 9: Überleben nach FIGO.

1.4 Grading:

Die untenstehende Tabelle 8 zeigt die Verteilung des Ovarialkarzinoms und das Alter im Median-Wert bei Erstdiagnose anhand des Differenzierungsgrades. Im gesamten Kollektiv 1 zeigt keine unserer Patientinnen ein gut differenziertes Karzinom G1. 54,2% der Patientinnen (n=13) präsentierten ein schlecht differenziertes Karzinom, Grading 3. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms mit einem schlechten Differenzierungsgrad G3 lag bei 55 Jahren, die jüngste Patientin war 42 und die älteste 69 Jahre alt. Der Median des Alters war vergleichbar in allen Gruppen.

	G1	G2	G3	Grading unkar
n= Patientinnenanzahl (%)	0 (0%)	8 (33,3%)	13 (54,2%)	3 (12,5%)
Alter im Median bei ED, Range(min.-max.)		57 (43J-71J)	55 (42J-69J)	56 (53J-67J)

Tabelle 8: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des Differenzierungsgrades.

1.4.1 Überleben in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades:

Beim Vergleich des Überlebens anhand des Differenzierungsgrades des Primärtumors zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil (p=0,8) für Patientinnen mit einem mäßig differenzierten Ovarialkarzinom gegenüber Patientinnen mit schlecht differenziertem Ovarialkarzinom. Patientinnen mit

einem mäßig differenzierten Ovarialkarzinom G2 überleben im Durchschnitt 59,25 Monate (95%CI 31,22-87,28), während Patientinnen mit einem schlecht differenzierten Ovarialkarzinom im Durchschnitt 63,79 Monate (95%CI 41,68-85,92) überleben (siehe untenstehende Abbildung 10).

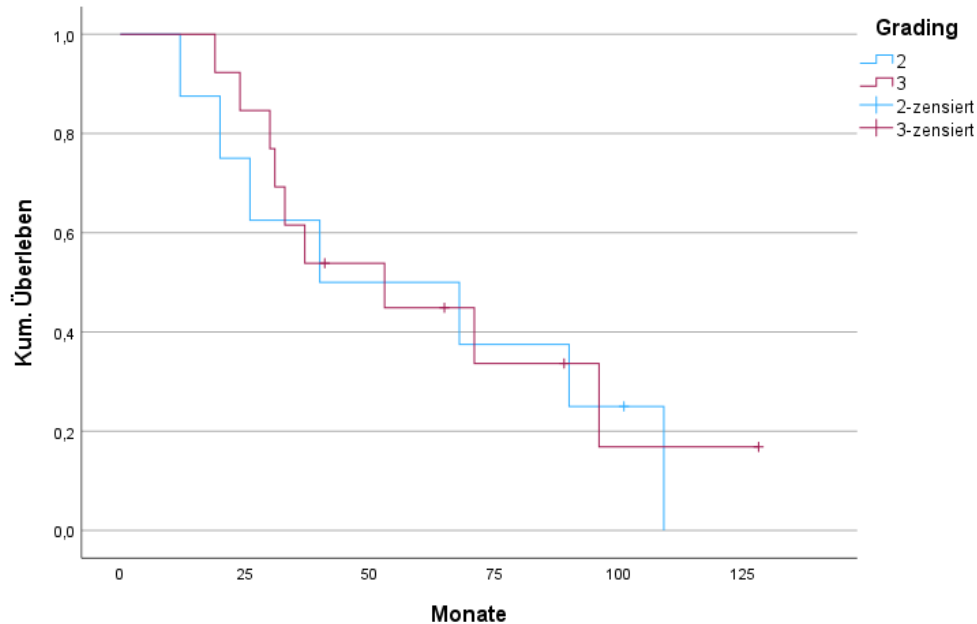


Abbildung 10: Überleben nach Grading.

1.4.2 Grading und das FIGO-Stadium:

Beim Vergleich des primären Tumors anhand des FIGO-Stadiums und des Differenzierungsgrades haben die Hälfte der Patientinnen mit FIGO-Stadium I-II gleichzeitig ein mäßig differenziertes Karzinom G3 gezeigt. 50% der Patientinnen (n=12) mit einem schlecht differenzierten Karzinom G3 wiesen FIGO III-IV auf, gefolgt von mäßig differenziertem Karzinom G2 (25%, n=6) (siehe Abbildung 11).

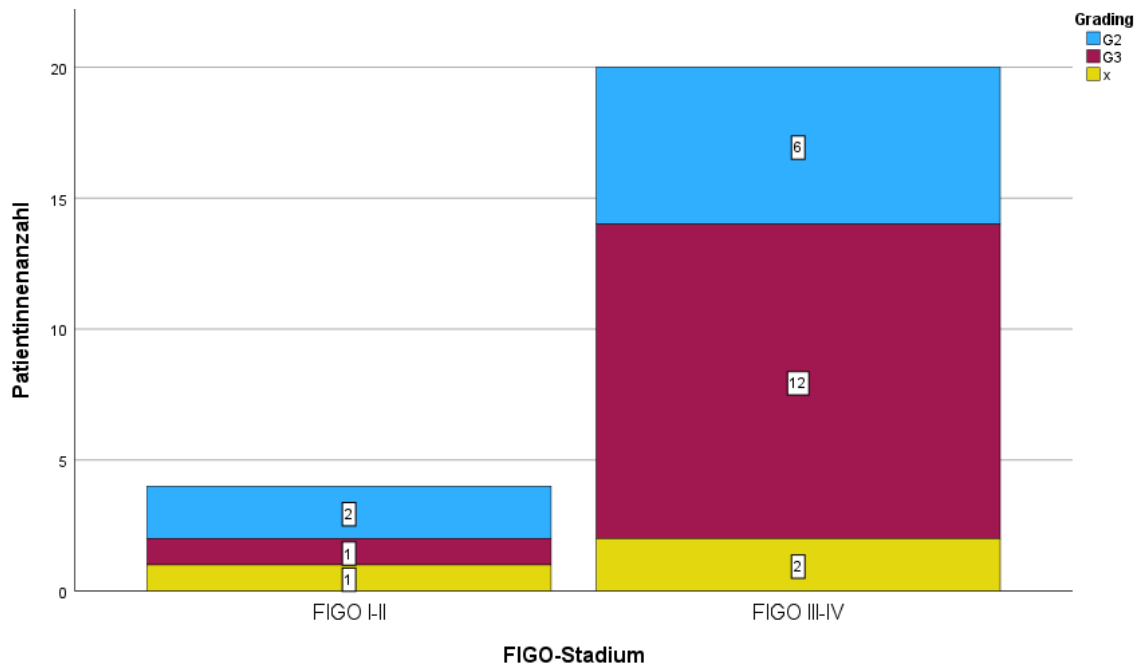


Abbildung 11: Vergleich des primären Tumors anhand des FIGO-Stadiums und des Differenzierungsgrades.

1.5 Histologie des EOC:

Bei 22 (91,7%) der Patientinnen war ein seröses Ovarialkarzinom die histologische Diagnose. Lediglich eine Patientin (4,2%) zeigte eine endometrioiden Histologie des epithelialen Ovarialkarzinoms. Bei einer Patientin ließ sich der histologische Befund nicht eruieren.

1.6 Extrakranielle Metastasen:

91,7% (n=22) der Patientinnen zeigten extrakranielle Metastasen, davon wiesen 45,45% (n=10) die Fernmetastasen bereits bei Erstdiagnose M1 bzw. FIGO IV Stadium des EOC auf. Das mediane Alter bei Feststellung der ersten Fernmetastasen lag bei 58 Jahren (43-77 Jahre). 36,36% (n=8) der Patientinnen zeigten lediglich eine Metastase und 63,64% (n=14) zeigten mehrere Fernmetastasen. Die häufigsten Lokalisationen der synchronen extrakraniellen Fernmetastasen bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms waren Leber (n=9), gefolgt von der Lunge und den Lymphknoten (n=6) und Knochen und Pleura (n=3). Die häufigsten Lokalisationen der metachronen extrakraniellen Fernmetastasen waren Lymphknoten (n=9), gefolgt von der Leber und Pleura (n=4), der Lunge und Knochen (n=2). Das mediane Zeitintervall zwischen der

Diagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Auftreten der extrakraniellen Metastase betrug 22 Monate (0-75). 2 Patientinnen hatten isolierte ZNS-Metastasen ohne extrakranielle Metastasen oder Filiae. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für die Patientinnen ohne extrakranielle Filiae gegenüber Patientinnen mit extrakraniellen Filiae ($p=0,67$). Hier ist ebenfalls die geringe Fallzahl zu beachten, denn lediglich 2 Patientinnen zeigten keine extrakranielle Filia.

1.6.1 Gesamtüberleben nach dem Auftreten der ersten Fernmetastasierung:

77,3% der Patientinnen ($n=17$), die eine Fernmetastasierung aufwiesen, sind gestorben. Die Überlebenszeit nach dem Auftreten der ersten Fernmetastasierung betrug im Median 30 Monate (95%CI 24,74-35,26) (siehe Abbildung 12).

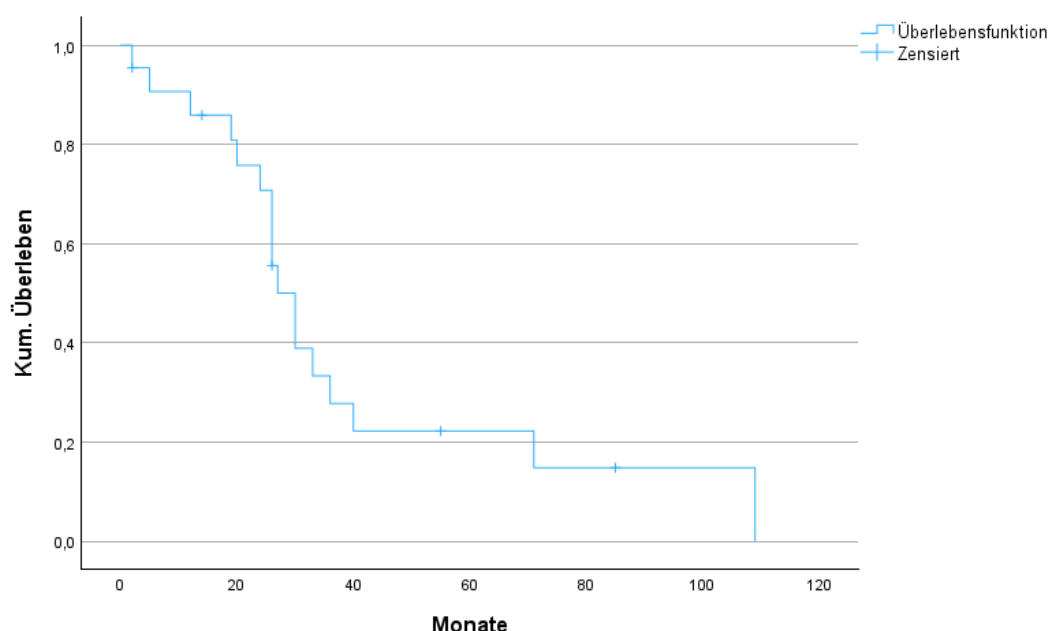


Abbildung 12: Überleben nach dem Auftreten der ersten Fernmetastase.

Die untenstehende Abbildung 13 zeigt den Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit extrakraniellen Fernmetastasen, welche bei Erstdiagnose bereits ein FIGO IV aufwiesen gegenüber Patientinnen mit FIGO I-III bei ED, welche erst im Verlauf eine Fernmetastase entwickelten. 54,54% der Patientinnen ($n=12$) mit Fernmetastasen zeigten die extrakranielle Filia im Verlauf der Krankheit, bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind alle verstorben.

Die anderen Patientinnen mit Fernmetastasen (45,45%; n=10) wiesen FIGO IV bei Erstdiagnose auf und sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstorben. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,017$) für Patientinnen, welche die erste Fernmetastase erst im Verlauf der Krankheit entwickelten. Patientinnen mit M1 und somit FIGO IV Stadium des EOC überlebten im Durchschnitt 27 Monate (95%CI 3,16-33,19), während Patientinnen mit M0 und anderen FIGO-Stadium bei Erstdiagnose im Durchschnitt 90 Monate (95%CI 41,3-138,69) überlebten (siehe untenstehende Abbildung 13).

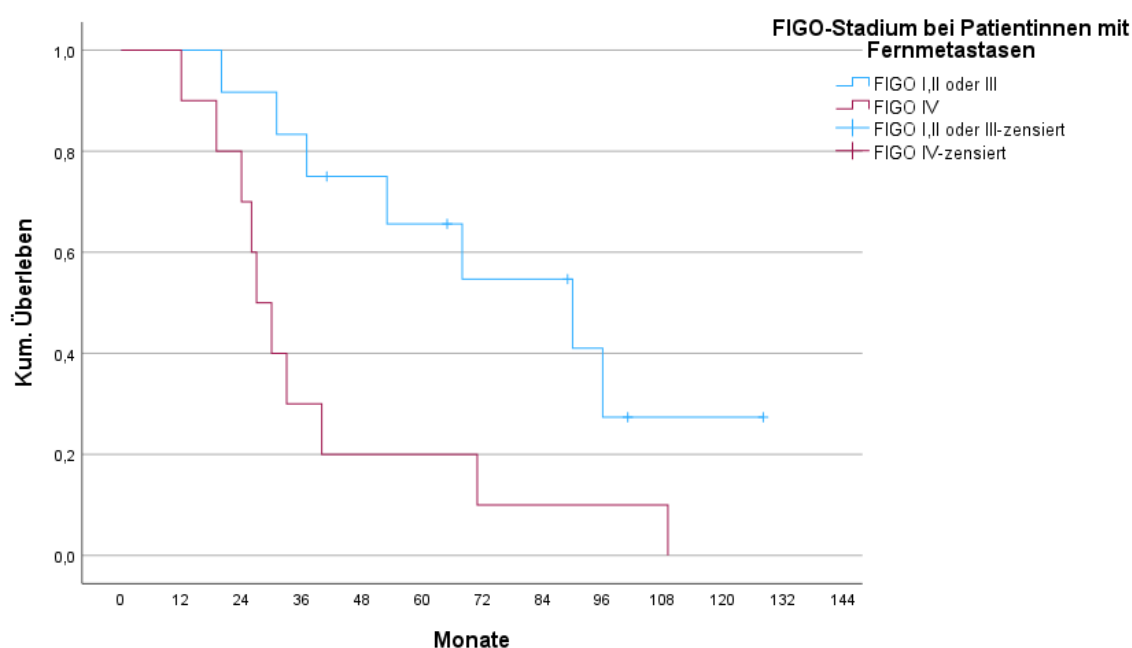


Abbildung 13: Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen anhand des FIGO Stadiums.

1.7 Therapie des EOC:

Die angewandten Therapien des epithelialen Ovarialkarzinoms erfolgten nach Leitlinie und waren stadienabhängig je nach Patientin: eine Chemotherapie (neoadjuvant und /oder adjuvant), Bevacizumab-Applikation und eine operative Entfernung des Tumors mittels EOC-klassischem OP-Verfahren mit dem Ziel der maximalen Tumorsektion. Das obengenannte Operationsprinzip beinhaltet eine Adnexektomie beidseits sowie Hysterektomie, Omentektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie beidseits und peritoneale Biopsien.

Alle Patientinnen erhielten eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie, 33,3% (n=8) davon wurden zusätzlich mit Bevacizumab behandelt. Eine neoadjuvante platinhaltige Chemotherapie wurde bei 12,5% der Patientinnen (n=3) durchgeführt (Ghidhaoui et al. 2019, Abstract ESGO). 95,83% der Patientinnen mit metachronen ZNS-Filialen (n=23) wurden am Primarius operiert. Eine der 24 Patientinnen wurde aufgrund eines inoperablen Tumorstadiums nicht operiert.

Das Ziel der Operation war stets die komplette Tumorsektion R0 (0mm). Allerdings wurde dies nicht bei allen Patientinnen erreicht. Von den 23 Patientinnen zeigten 60,87% (n=14) keinen Tumorrest (R0). Die übrigen Patientinnen zeigten einen mikroskopischen Tumorrest R1 (<1cm) in 30,43% (n=7) und einen makroskopischen Tumorrest R2 (≥1cm) in 8,69% (n=2).

1.7.1 R-Status anhand FIGO-Stadium und Grading:

Eine R0-Resektion wurde bei den meisten Patientinnen (75%, n=3) mit einem niedrigen FIGO Stadium I-II und bei knapp mehr als der Hälfte der Patientinnen (55%, n=11) mit einem hohen FIGO Stadium III-IV erzielt. Eine R2-Resektion hat sich dagegen nur bei 10% der Patientinnen (n=2) mit FIGO-Stadium III-IV gezeigt. Bei den meisten Patientinnen mit sowohl mäßig- als auch schlecht differenziertem Karzinom wurde kein Tumorrest (R0) festgestellt (siehe Tabelle 9). Eine Patientin mit FIGO Stadium IV und Differenzierungsgrad G3 wurde nicht operiert.

	FIGO Stadium		Grading			
	I/II	III/IV	G1	G2	G3	X
N:Patientinnen	4	20	0	8	13	3
R0	3(75%)	11(55%)	0(0%)	4(50%)	9(69,23%)	1(33,3%)
R1	1(25%)	6(30%)	0(0%)	3(37,5%)	3(23,07%)	1(33,3%)
R2	0(0%)	2(10%)	0(0%)	1(12,5%)	0(0%)	1(33,3%)

Tabelle 9: R-Status anhand FIGO-Stadiums und Grading.

1.7.2 Überleben in Abhängigkeit des R-Status:

Beim Vergleich des Überlebens anhand des Resektionsstatus bei primärer OP des Ovarialkarzinoms zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil (p=0,006) für Patientinnen mit R0-Status. Patientinnen mit R0-Status (n=14) überlebten im

Durchschnitt 72,78 Monate (95%CI 52,27-93,30), während Patientinnen mit R2-Status (n=2) im Durchschnitt 33,5 Monate (95%CI 20,76-46,24) überlebten (siehe untenstehende Abbildung 14).

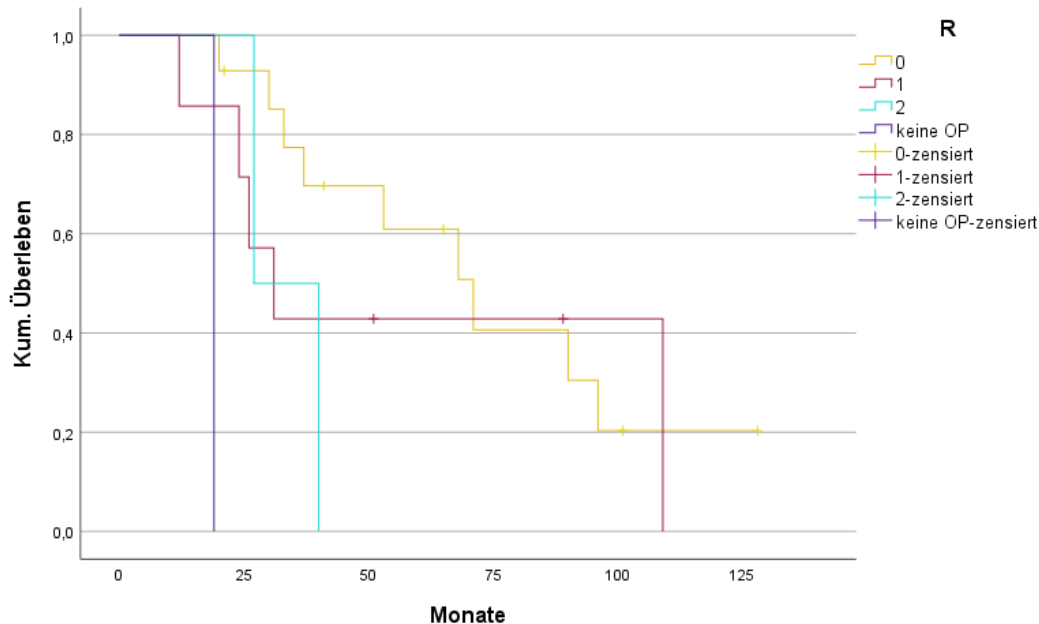


Abbildung 14: Überleben nach R-Status.

1.7.3 Überlebensvergleich bei operierten und nicht operierten Patientinnen:

Patientinnen, die eine operative Versorgung des EOC erhielten, lebten im Median 53 Monate (95% CI 12,25-93,74). Währenddessen lebte die Patientin ohne operative Versorgung 19 Monate. Es zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die Patientinnen, bei denen das Ovarialkarzinom operativ versorgt wurde ($p=0,001$).

1.8 Rezidive:

Bei der Hälfte der Patientinnen ($n=12$) zeigten sich Rezidive. Die mediane Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Auftreten des Rezidivs betrug bei diesem Patientinnenkollektiv 25 Monate (6-80 Monate). Zur Therapie des Rezidivs erhielten alle Patientinnen eine Chemotherapie nach Leitlinie, 2 Patientinnen wurden zusätzlich nochmals operiert.

1.8.1 Rezidivart:

20,8% der Patientinnen (n=5) zeigten ein Rezidiv innerhalb der ersten 6 Monate nach Primärtherapie (platinrefraktäres Rezidiv) und 29,2% (n=7) zeigten ein Rezidiv erst 6 Monate nach abgeschlossener Primärtherapie (platinsensibles Rezidiv). Bei den platinrefraktären Rezidiven betrug die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Rezidiv 20 Monate im Median (6-79 Monate). Diese Zeitspanne betrug allerdings bei den platinsensiblen Rezidiven 30 Monate (14-59 Monate). Bei beiden Rezidivarten lag das Alter beim Feststellen des Rezidivs im Median bei 57 Jahren (siehe Tabelle 10).

	Platinrefraktäres Rezidiv n=5	Platinsensibles Rezidiv n=7
Alter im Median bei der Diagnose des Rezidivs, Range(min.-max.)	57 Jahre (52J-77J)	57 Jahre (44J-65J)
Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Rezidiv im Median, Range(min.-max.)	20 Monate (6M-79M)	30 Monate (14M-59M)

Tabelle 10: Platinsensitives vs. Platinrefraktäres Rezidiv.

1.8.2 Rezidiv und FIGO-Stadium:

Bei der Mehrheit der Patientinnen mit Rezidiv zeigte sich ein hohes FIGO Stadium III-IV (91,1%) und ein mäßig- bis schlechtdifferenziertes Karzinom mit zu 75% G3 und zu 25% G2. Die untenstehende Abbildung 15 zeigte, dass alle Patientinnen (n=7), welche ein platinsensitives Rezidiv im Laufe der Krankheit entwickelten, ein hohes FIGO-Stadium III-IV aufwiesen. Zudem zeigten 80% (n=4) der Patientinnen mit einem platinrefraktären Rezidiv ein FIGO III-IV des Ovarialkarzinoms.

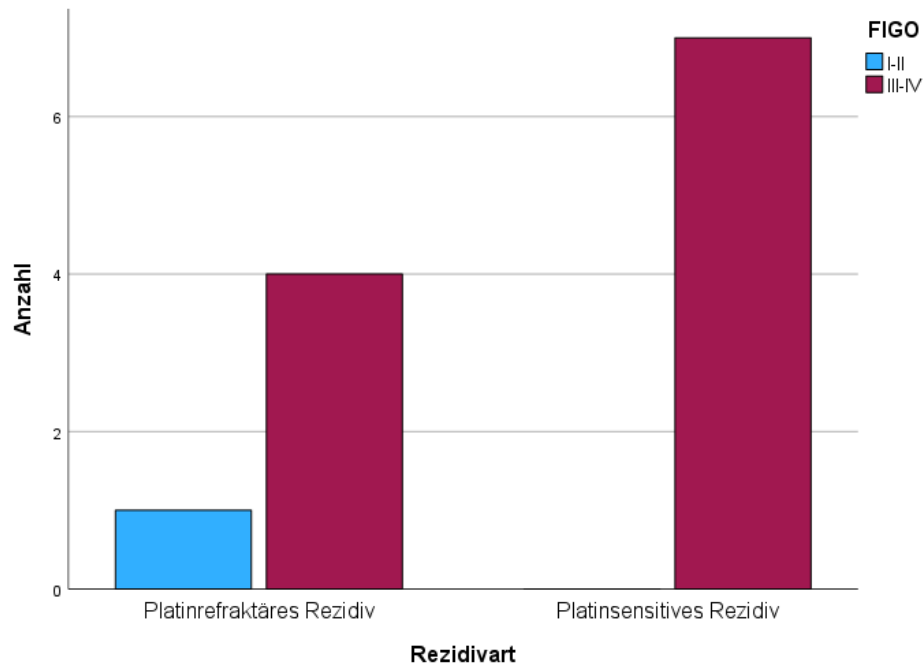


Abbildung 15: Verteilung vom FIGO-Stadium des EOC anhand der Rezidivart.

1.8.3 Rezidiv und Differenzierungsgrad:

Die untenstehende Abbildung 16 zeigt, dass bei den allen Patientinnen, welche ein Rezidiv entwickelten, der Primarius mäßig bis schlecht differenziert war. 33,3% (n=3) der Patientinnen mit einem Differenzierungsgrad G3 des Ovarialkarzinoms hatten ein platinrefraktäres Rezidiv. Zudem zeigten 66,7% (n=6) der Patientinnen mit einem Differenzierungsgrad G3 des Ovarialkarzinoms ein platinsensibles Rezidiv.

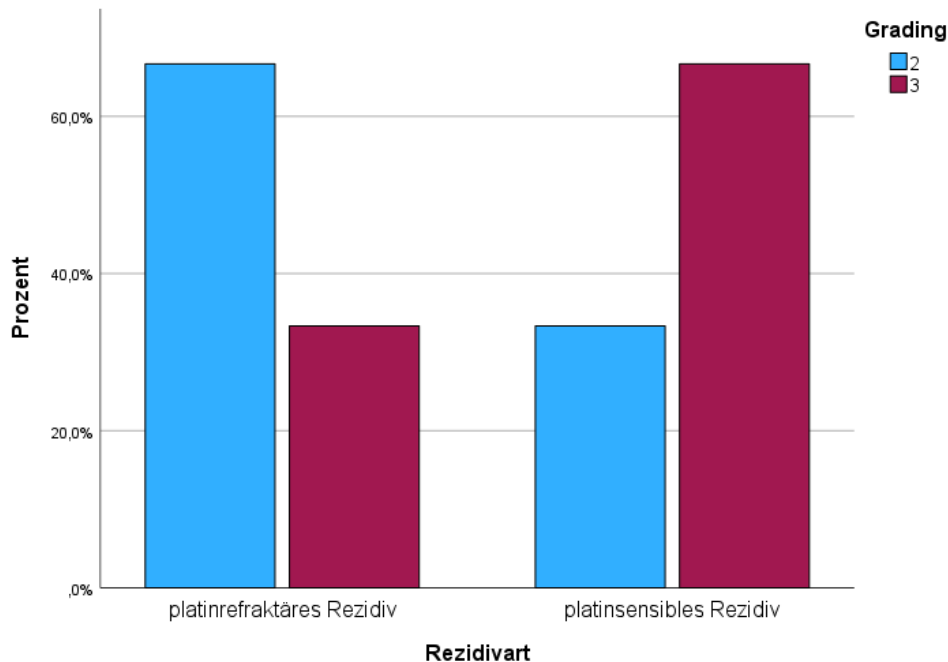


Abbildung 16: Verteilung der Gradingstadien des EOC anhand der Rezidivart.

1.8.4 Rezidiv und R-Status:

66,7% (n=8) der Patientinnen mit Rezidiv wiesen nach primärer OP bei ED R0 auf und 33,3% (n=4) zeigten R1.

Die untenstehende Abbildung 17 zeigt die Verteilung anhand des R-Status bei ED und der Art des Rezidivs. Sowohl die meisten Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv (71,4%, n=5) als auch die meisten Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv (60%, n=3) konnten R0 reseziert werden.

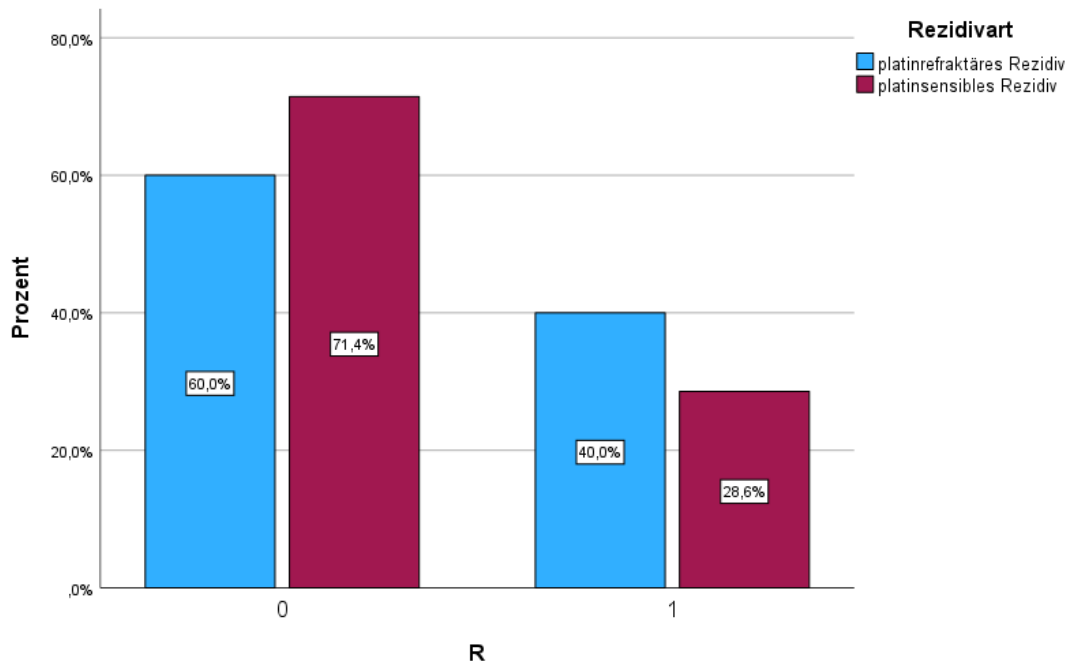


Abbildung 17: Verteilung anhand des R-Status und der Art des Rezidivs.

1.8.5 Überleben nach dem Rezidiv:

58,3 % (n=7) der Patientinnen mit Rezidiv sind gestorben. Die Überlebenszeit nach dem Rezidiv lag im Durchschnitt bei 44,7 Monaten (95%CI 18,88-70,55) (siehe die untenstehende Abbildung 18).

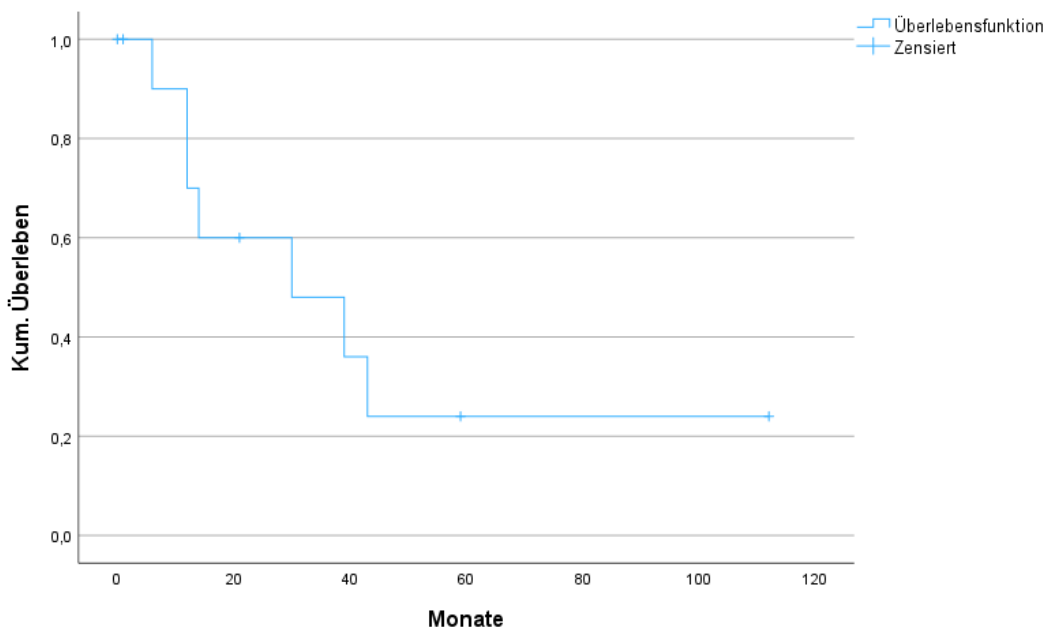


Abbildung 18: Überleben nach Rezidiv.

1.8.6 Gesamtüberleben beim Rezidiv:

Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit platinsensiblen ($n=7$) gegenüber platinrefraktärem Rezidiv ($n=5$) ($p=0,56$). 60% ($n=3$) der Patientinnen mit einem platinrefraktären Rezidiv verstarben. Das Gesamtüberleben nach ED lag im Durchschnitt bei 54 Monaten (95%CI 20,2 -88,2). 57,14% ($n=4$) der Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv verstarben. Die Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 85 Monaten (95%CI 59,24-111,33) (siehe Abbildung 19).

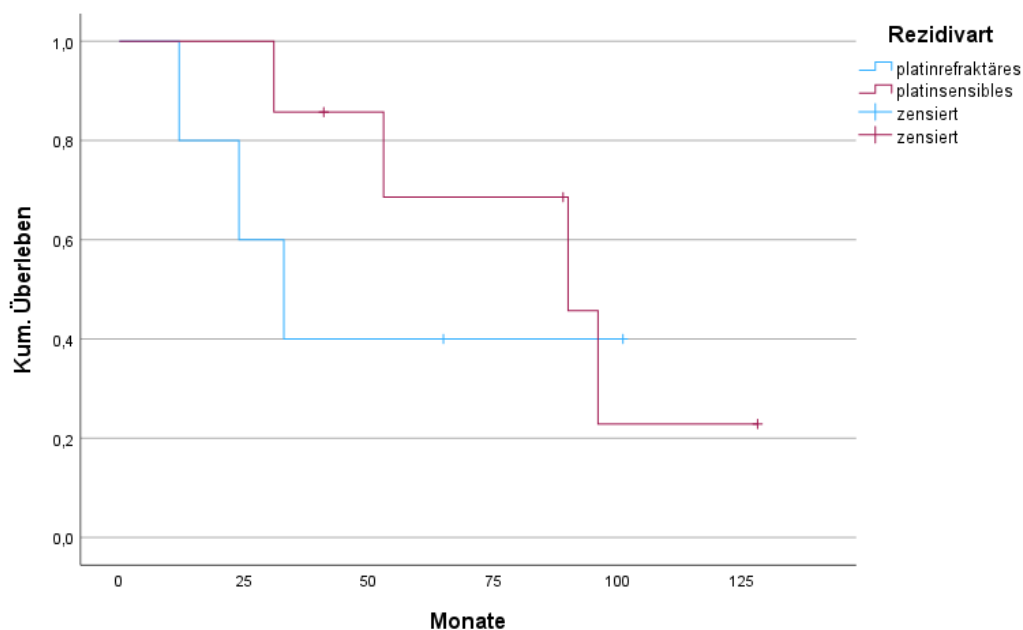


Abbildung 19: Überleben nach Rezidivart.

1.8.7 Gesamtüberleben Rezidiv vs. Kein Rezidiv:

Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens nach Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms für Patientinnen mit Rezidiv gegenüber Patientinnen ohne Rezidiv ($p=0,1$). 58,3% ($n=7$) der Patientinnen mit einem Rezidiv verstarben. Die Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 76,5 Monaten (95%CI 51,45 -101,59). 83,3% ($n=10$) der Patientinnen ohne Rezidiv verstarben. Die Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 48,7 Monaten (95%CI 46,14-78,55) (siehe Abbildung 20).

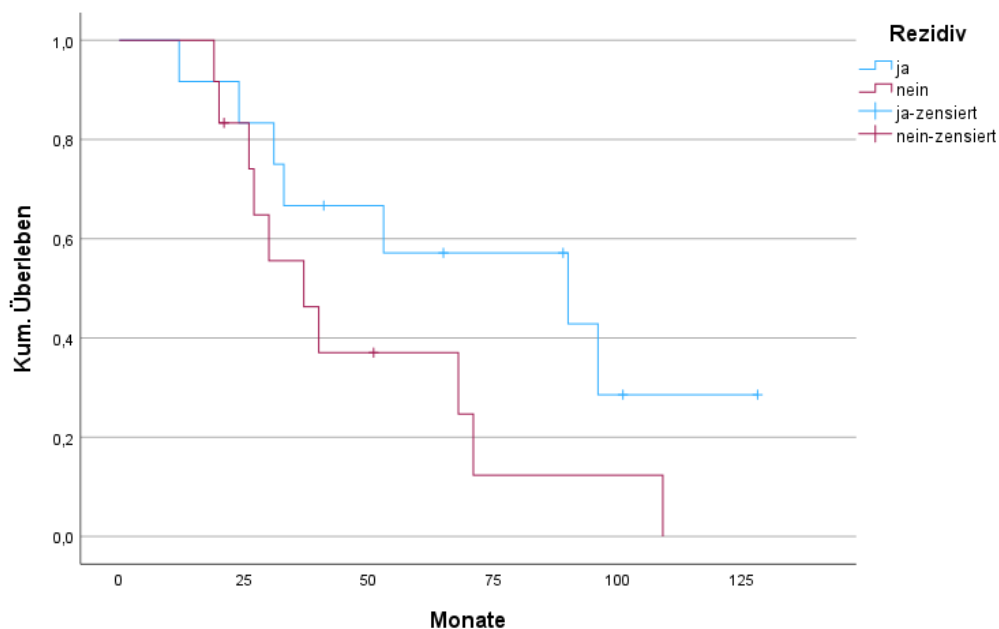


Abbildung 20: Gesamtüberleben nach Rezidiv.

1.9 ZNS-Metastasen:

ZNS-Metastasen wurden bei allen Patientinnen (n=24) mittels CT bestätigt. Das mediane Alter bei Feststellung der ZNS-Metastase lag bei 60 Jahren (45-79 Jahre). Bei Auftreten der ZNS-Metastase waren 42% (n=10) der Patientinnen zwischen 60 und 70 Jahre alt, gefolgt von der Altersklasse der 50 bis 60-jährigen 37,5% (n=9). Das mediane Zeitintervall zwischen der Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Feststellen der ZNS-Metastase lag bei 29 Monaten (10-98 Monate), wobei bei den meisten Patientinnen (42%) die ZNS-Metastase nach einem Zeitintervall von 13 bis 24 Monaten festgestellt wurde (Ghidhaoui et al. 2019, Abstract ESGO).

Bei Patientinnen, die keine extrakraniellen Filiae gezeigt hatten, betrug dieses Zeitintervall 31 Monate (14-49 Monate) und bei Patientinnen, die extrakranielle Filiae aufwiesen, 29 Monate (10- 98 Monate).

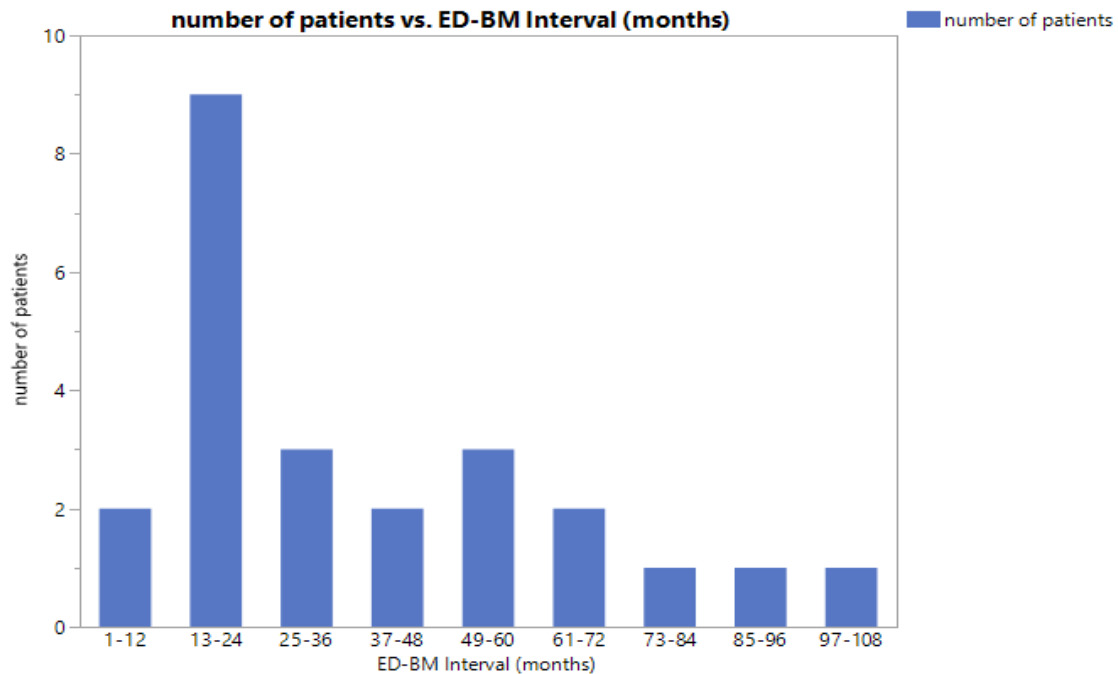


Abbildung 21: Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des EOC und dem Auftreten der ZNS-Metastase.

Eine Patientin hatte eine extrakranielle Fernmetastase erst 32 Monaten nach der ZNS-Metastase. Bei den restlichen Patientinnen (n=21) ist die extrakranielle Fernmetastase vor der ZNS-Metastase aufgetreten, das mediane Zeitintervall dazwischen lag bei 23 Monaten (0-68 Monate). Zudem hatte eine einzige Patientin das Rezidiv erst 5 Monate nach der ZNS-Filia. Bei den restlichen Patientinnen mit Rezidiv (n=11) ist das Rezidiv vor der ZNS-Filia aufgetreten, das mediane Zeitintervall dazwischen lag bei 11 Monaten (0-34 Monate) (Siehe Tabelle 6).

1.9.1 ZNS-Metastase und FIGO:

83,3 % Patientinnen (n=20) wiesen ein FIGO-Stadium III-IV auf. Davon lebten noch 5 zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des EOC und der ZNS-Metastase betrug 28,5 Monate. Die mediane Überlebenszeit bei den verstorbenen Patientinnen nach Auftreten der ZNS-Metastase lag bei 8 Monaten (CI 95% 0,47-15,52). Die übrigen 16,6% der Patientinnen (n=4) entsprachen FIGO-Stadium I-II, 2 davon lebten noch zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des EOC und der ZNS-Metastase betrug hierbei 41 Monaten. Die mediane

Überlebenszeit bei den verstorbenen Patientinnen nach Auftreten der ZNS-Metastase lag bei 2 Monaten (siehe Tabelle 11).

	FIGO I-II	FIGO III-IV
n= Patientinnenanzahl (%)	4 (16,66%)	20 (83,33%)
Zeitspanne zwischen ED und ZNS-Metastase in Monate, Median, Range(min.-max.)	41 (19-98)	28,5 (10-88)
Überlebenszeit nach ZNS-Metastase in Monate , Median, Range(min.-max.)	2 (1-3)	8 (2-84)

Tabelle 11: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und der ZNS-Metastase sowie Überleben nach ZNS-Metastase in Monaten nach FIGO Stadium.

1.9.2 ZNS-Metastase und Grading:

54,16% (n=13) der Patientinnen präsentierten ein schlecht differenziertes Karzinom, Grading 3. Die mediane Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des EOC und der ZNS-Metastase betrug bei dieser Gruppe 34 Monate (11-88 Monate). 4 Patientinnen lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch, bei den verstorbenen Patientinnen lag die mediane Überlebenszeit bei 3 Monaten (2-15 Monate) (siehe Tabelle 12).

	G2	G3	GX
n= Patientinnenanzahl (%)	8 (33,3%)	13 (54,16%)	3 (12,5%)
Zeitspanne zwischen ED und ZNS-Metastase in Monate, Median, Range(min.-max.)	26,5 (10-98)	34 (11-88)	24 (14-49)
Überlebenszeit nach ZNS-Metastase in Monate, Median, Range(min.-max.)	9 (1-84), 1 Patientin lebt zum Zeitpunkt der Datenerhebung	3 (2-15), 4 Patientinnen leben zum Zeitpunkt der Datenerhebung	4, 2 Patientinnen leben zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Tabelle 12: Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms und der ZNS-Metastase sowie Überleben nach ZNS-Metastase in Monaten nach Grading.

1.9.3 ZNS-Metastase und extrakranielle Fernmetastasen:

41,6% (n=10) der Patientinnen zeigten bei der Erstdiagnose des EOC bereits extrakranielle Fernmetastasen. Das mediane Zeitintervall zwischen ED des EOC und der Feststellung der ZNS-Metastase lag bei 23 Monaten (9-68 Monate). Bei den restlichen Patientinnen entwickelte sich eine extrakranielle Fernmetastase erst im Verlauf der Erkrankung bzw. diese blieb völlig aus. Hier lag das mediane

Zeitintervall zwischen ED des EOC und der Feststellung der ZNS-Metastase bei 48 Monaten (10-97 Monate).

1.9.4 Therapie der ZNS-Metastase:

Bei allen Patientinnen (n=24) wurde die ZNS-Metastase mittels Radiotherapie behandelt. 25% der Patientinnen (n=6) erhielten zusätzlich einen neurochirurgischen Eingriff. 37,5% der Patientinnen (n=9) erhielten zu der Radiotherapie eine chemotherapeutische Behandlung. Eine Patientin erhielt eine Radiotherapie, eine Chemotherapie und eine operative Versorgung der ZNS-Filiae (Ghidhaoui et al. 2019, Abstract ESGO).

1.9.5 Überlebenszeit nach ZNS-Metastase:

Die mediane Überlebenszeit nach der ZNS-Metastase im Kollektiv 1 (n=24) betrug 3 Monate (Range 1-84 Monate) (siehe Abbildung 22, Ghidhaoui et al. 2019, Abstract ESGO).

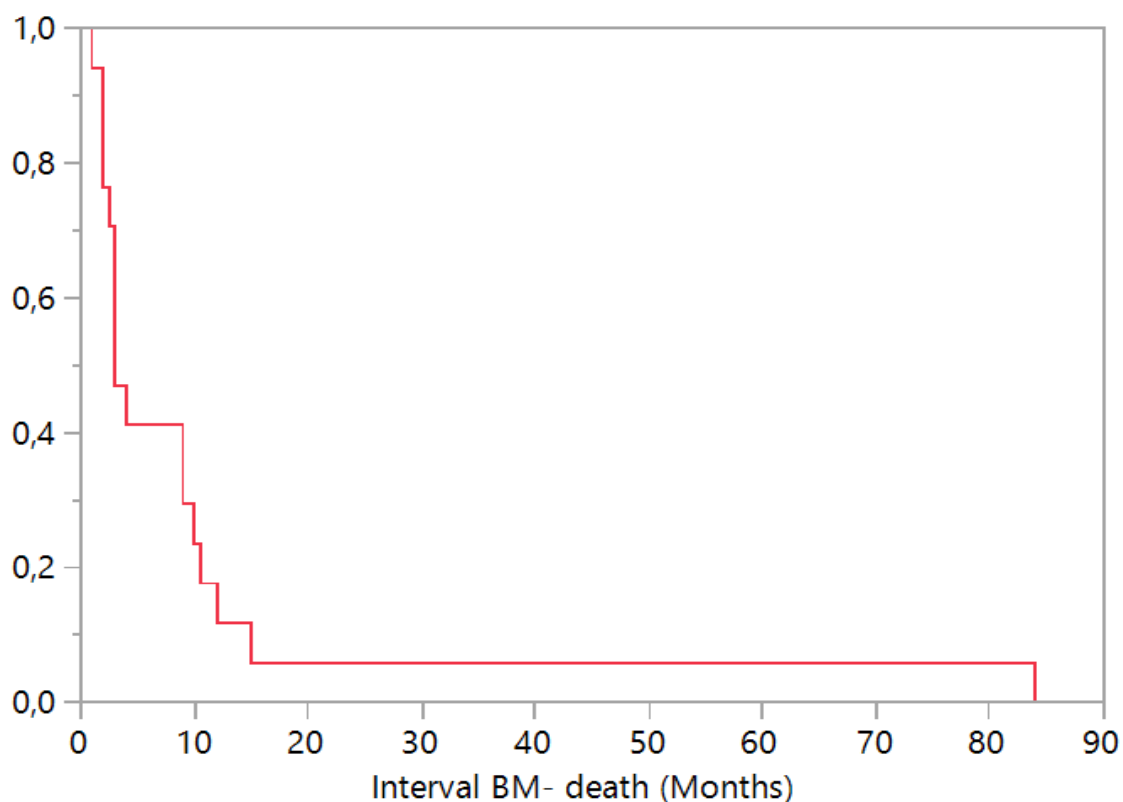


Abbildung 22: Überlebenszeit nach ZNS-Metastase (n=17, da 7 Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch lebten).

1.10 Gesamtüberleben bei ZNS-Metastase:

70,83% (n=17) Patientinnen sind bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung gestorben. Die Überlebenszeit nach Erstdiagnose betrug im Median 53 Monate (95%CI 12,84-93,15) (siehe Abbildung 23).

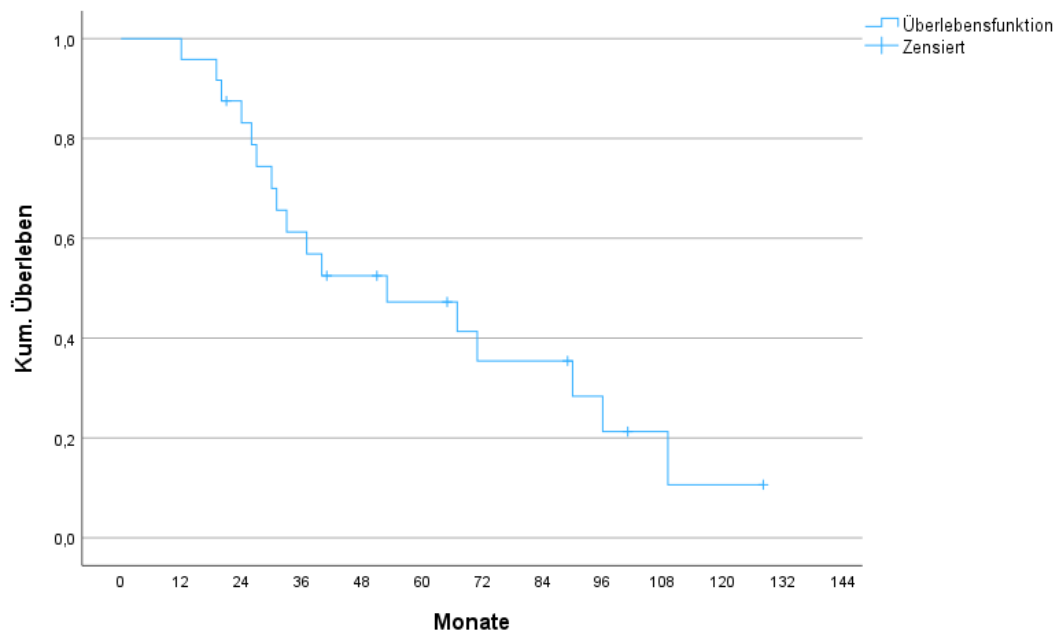


Abbildung 23: Gesamtüberleben.

2 Kontrollgruppe:

2.1. Charakteristika des Patientinnenkollektivs 2:

Parameter	n=Patientinnen
Gesamt	125
Altersgruppen bei Erstdiagnose des EOC: <63	60
≥63	65
FIGO: I	20
II	8
III	67
IV	30
Grading: G1	13
G2	28
G3	84
Histologie: Serös	95
Low grade serös	4
High grade serös	91
Endometrioid	15
Serös teils endometrioid	3
Muzinös	6
Klarzellig	2
Undifferenziertes Adenokarzinom	4
Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose: N0	57
N1	57
Unklar	11
Lymphgefäßinvasion bei Erstdiagnose: L0	74
L1	46
Unklar	5
Veneninvasion bei Erstdiagnose: V0	13
V1	28
Unklar	84
Fernmetastase bei Erstdiagnose: M0	95
M1	30
Operation bei Erstdiagnose: Ja	122
Nein	3
Tumorrest (bei primärer OP): 0mm	62
<1cm	43
≥1cm	16
Unbekannt	1
Rezidiv: Ja	37
*platinsensitiv	18
*platinrefraktär	19
Nein	88
Fernmetastase: 0	56
1	34
≥2 und ≤4	30
≥5	5

Tabelle 13: Charakteristika des Patientinnenkollektivs 2.

Der Beobachtungszeitraum des Kollektivs 2 beträgt im Median 34 Monate (0,5-123 Monate).

2.2 Altersverteilung bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms:

Bei den 125 Patientinnen lag das mediane Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms bei 63 Jahren (31-87 Jahre). Folgende Abbildung zeigt die Altersverteilung bei Erstdiagnose.

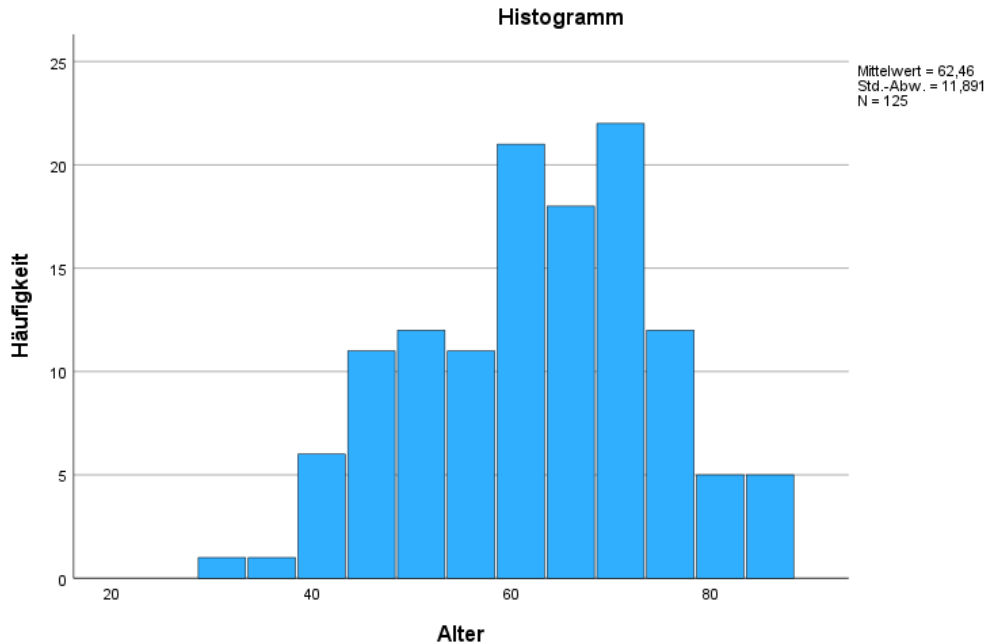


Abbildung 24: Altersverteilung bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms.

72,8% (n=91) der Patientinnen waren bei Erstdiagnose zwischen 50 und 79 Jahre alt.

2.3 FIGO-Stadium:

Die untenstehende Tabelle 14 zeigt die Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des FIGO-Stadiums. 77,6% der Patientinnen (n=97) wiesen ein hohes FIGO-Stadium III-IV auf. Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms mit einem hohen FIGO-Stadium III/IV lag bei 66 Jahren, die jüngste Patientin war 37 und die älteste 87 Jahre alt. 22,4% der Patientinnen (n=28) wiesen ein FIGO-Stadium I-II auf.

	FIGO I/II	FIGO III/IV
n= Patientinnenanzahl (%)	28 (22,4%)	97 (77,6%)
Alter im Median bei ED , Range (min.-max.)	58 (31J-76J)	66 (37J-87J)

Tabelle 14: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des FIGO-Stadiums.

2.3.1 Überleben in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums:

Beim Vergleich des Überlebens anhand des FIGO-Stadiums des Primärtumors zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) für Patientinnen mit FIGO I gegenüber Patientinnen mit FIGO IV des Ovarialkarzinoms. Patientinnen mit FIGO I überleben im Durchschnitt 88,5 Monate (95%CI 71,14-105,83), während Patientinnen mit FIGO IV im Durchschnitt 43,65 Monate (95%CI 21,50-65,81) überlebten (siehe untenstehende Abbildung 25).

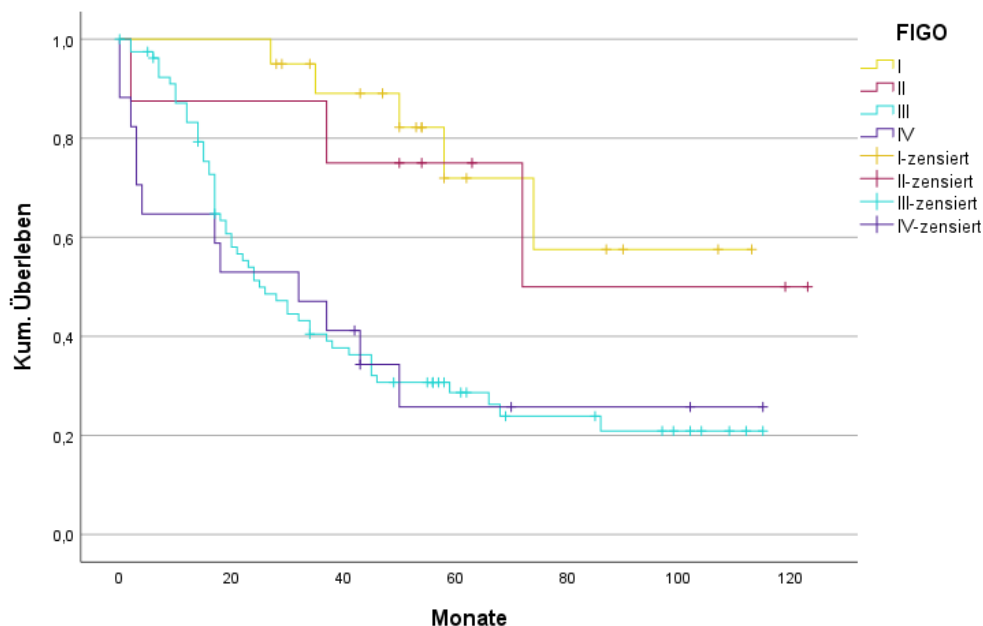


Abbildung 25: Überleben nach FIGO.

2.4 Grading des epithelialen Ovarialkarzinoms:

Die untenstehende Tabelle 15 zeigt die Verteilung des Ovarialkarzinoms und das Alter im Median-Wert bei Erstdiagnose anhand des Differenzierungsgrades.

10,4% der Patientinnen (n=13) zeigten ein gut differenziertes Ovarialkarzinom G1. Die übrigen Patientinnen zeigten ein mäßig G2 (22,4%; n=28,) bis schlecht differenziertes G3 Ovarialkarzinom (67,2%; n=84,). Das mediane Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms mit einem schlechten

Differenzierungsgrades G3 lag bei 63,5 Jahren, die jüngste Patientin war 37 und die älteste 85 Jahre alt.

	G1	G2	G3
n= Patientinnenanzahl (%)	13 (10,4%)	28 (22,4%)	84 (67,2%)
Alter im Median bei ED, Range(min.-max.)	55 (41J-76J)	66 (31J-87J)	63,5 (37J-85J)

Tabelle 15: Verteilung des Ovarialkarzinoms anhand des Differenzierungsgrades.

2.4.1 Überleben in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades:

Beim Vergleich des Überlebens anhand des Differenzierungsgrades des Primärtumors zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,027$) für Patientinnen mit einem gut differenzierten Ovarialkarzinom. Patientinnen mit einem gut differenzierten Ovarialkarzinom G1 überleben im Durchschnitt 90,7 Monate (95%CI 65,14-116,35), während Patientinnen mit einem schlecht differenzierten G3 Ovarialkarzinom im Durchschnitt 55,31 Monate (95%CI 45,56-66,01) überlebten (siehe untenstehende Abbildung 26). Allerdings zeigte sich kein Überlebensvorteil für Patientinnen mit G2 gegenüber Patientinnen mit G3 Differenzierungsgrad ($p=0,15$).

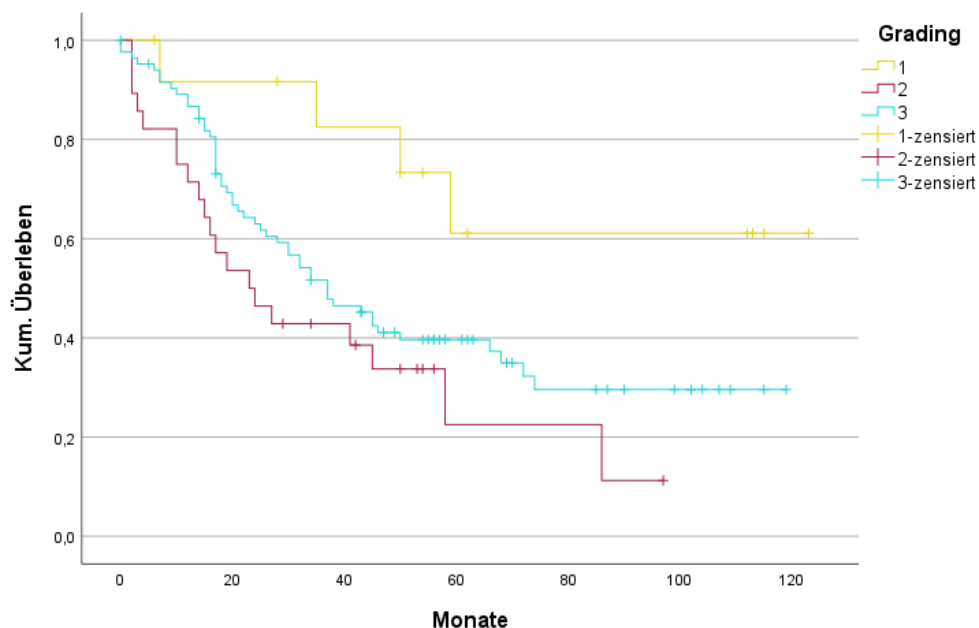


Abbildung 26: Überleben nach Grading.

2.4.2 Grading und das FIGO-Stadium:

Beim Vergleich des primären Tumors anhand des FIGO-Stadiums und des Differenzierungsgrades haben 9,4% (n=12) der Patientinnen ein FIGO-Stadium I-II und gleichzeitig ein schlecht differenziertes Karzinom G3 gezeigt. Zudem zeigten 57,6% (n=72) der Patientinnen sowohl ein FIGO III-IV als auch ein schlecht differenziertes Karzinom G3 (siehe untenstehende Abbildung 27).

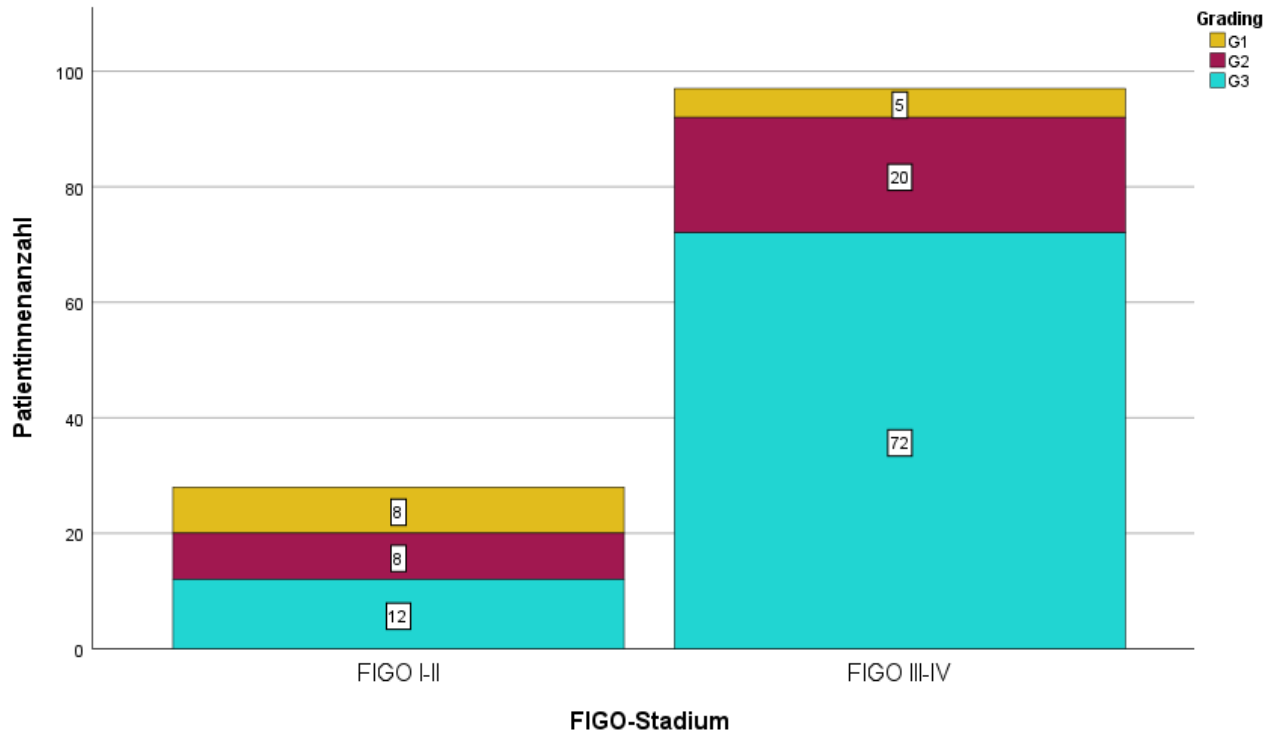


Abbildung 27: Vergleich des primären Tumors anhand des FIGO-Stadiums und des Differenzierungsgrades.

2.5 Histologie des Ovarialkarzinoms:

Die serösen Ovarialkarzinome stehen im Vordergrund mit 76%, gefolgt von endometrioiden Karzinomen (12%), muzinösen (4,8%), undifferenzierten (3,2%) und klarzelligen (1,6%) Karzinomen. In der Gruppe der serösen Ovarialkarzinome waren die allermeisten Proben (95,8%) HGSC und nur 4,2% LGSC klassifiziert. 88,4% der serösen Ovarialkarzinome in diesem Patientinnenkollektiv wurden als FIGO-Stadium III-IV eingestuft.

2.6 Lymphknotenbefall, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion und Fernmetastase bei Erstdiagnose:

45,6% (n=57) der Patientinnen hatten bei Erstdiagnose keinen Lymphknotenbefall, 45,6% (n=57) der Patientinnen zeigten hingegen Lymphknotenbefall. 8,8% (n=11) der Patientinnen zeigten einen unklaren Befund. 59,2% (n=74) der Patientinnen zeigten bei Erstdiagnose keine Lymphgefäßinvasion und 89,6% (n=112) der Patientinnen zeigten keine Veneninvasion. 24% (n=30) der Patientinnen wiesen eine Fernmetastase bei Erstdiagnose auf (siehe Tabelle 13).

2.7 Fernmetastase:

55,2% (n=69) der Patientinnen wiesen Fernmetastasen auf, davon zeigten 43,5% (n=30) die Fernmetastasen bereits bei Erstdiagnose und sind damit als FIGO IV klassifiziert. Das mediane Alter bei Feststellung der ersten Fernmetastasen lag bei 67 Jahren (40-87 Jahre). 27,2% (n=34) der Patientinnen zeigten lediglich eine Metastase und 28% (n=35) zeigten mehrere Fernmetastasen. Die häufigsten Lokalisationen der Fernmetastasen waren die Lymphknoten (n=33), gefolgt von der Pleura (n=30), der Leber (n=29), der Lungen (n=14), der Milz (n=13), des Weichteils (n=10) und des Knochens (n=5).

2.7.1 Vergleich des Überlebens von Patientinnen mit Fernmetastasen und Patientinnen ohne Fernmetastasen:

44,8% (n=56) der Patientinnen zeigten keine Fernmetastasen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens nach Erstdiagnose ($p=0,016$) für Patientinnen ohne Fernmetastasierung. Hier lag das durchschnittliche Überleben bei 72,45 Monaten (95%CI 58,66-86,24). Für Patientinnen mit Fernmetastasierung lag das mittlere Überleben bei 47,92 Monaten (95%CI 37,70-58,13) (siehe Abbildung 28).

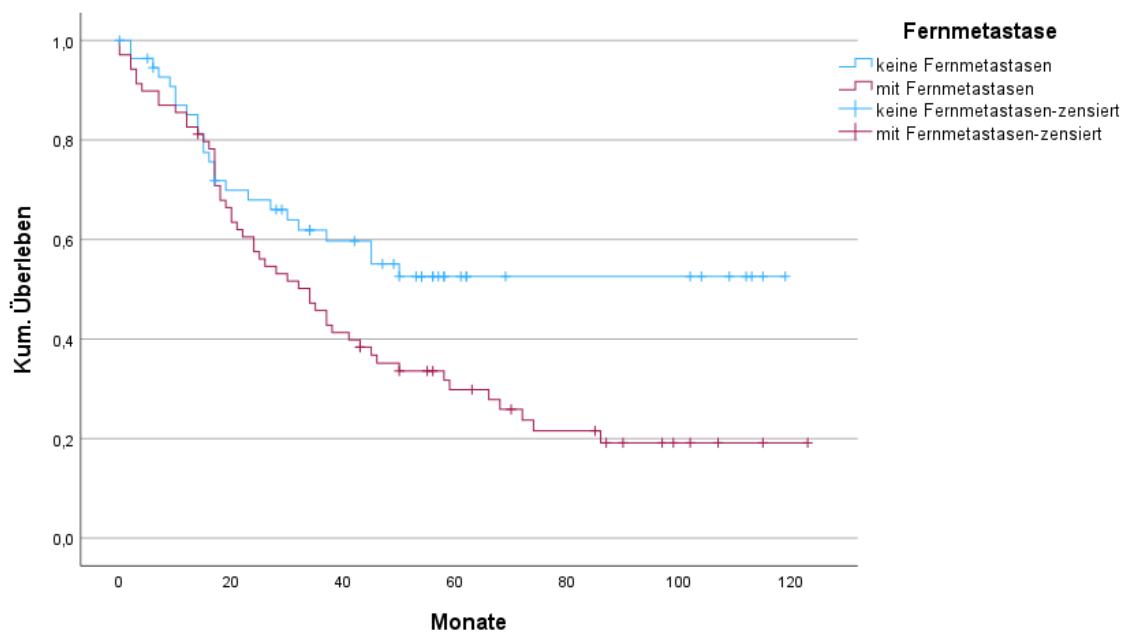


Abbildung 28: Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen vs. Patientinnen ohne Fernmetastasen.

2.7.2 Fernmetastasen bei Erstdiagnose (FIGO IV):

24% (n=30) der Patientinnen mit Fernmetastasen zeigten bei Erstdiagnose FIGO IV Stadium. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 69 Jahren (44-87 Jahre). 53,3% (n=16) von ihnen zeigten mehr als eine Fernmetastase bei Erstdiagnose. Die häufigsten Lokalisationen der Fernmetastasen bei Erstdiagnose waren die Leber (n=17), gefolgt von der Pleura (n=15), den Lymphknoten (n=12), der Milz (n=6), der Lunge (n=4), des Weichteils (n=4) und des Knochens (n=1). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 86,7% (n=26) Patientinnen verstorben. Die Überlebenszeit nach der Erstdiagnose beziehungsweise nach ersten Fernmetastasen betrug im Median 17,5 Monate (95%CI 13,23-26,62).

2.7.3 Fernmetastasen erst im Verlauf (FIGO I,II oder III):

31,2% (n=39) der Patientinnen zeigten erst im Verlauf der Krankheit eine oder mehrere Fernmetastasen. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 66 Jahren (37-83 Jahre). Davon zeigten 48,7% (n=19) mehr als eine Fernmetastase. Das Zeitintervall zwischen erster und zweiter Fernmetastase bei der Gruppe lag im Median bei 2 Monaten (0,5-20 Monate). Die häufigsten Lokalisationen der Fernmetastasen waren die Lymphknoten (n=21), gefolgt von der Pleura (n=15),

der Leber (n=13), der Lunge (n=10), der Milz (n=8), des Weichteils (n=6) und des Knochens (n=4). Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 66,7% (n=26) der Patientinnen verstorben. Die Überlebenszeit nach der ED betrug im Median 32 Monate (95%CI: 26,65-44,51). Die Überlebenszeit nach der ersten Fernmetastase betrug im Median 10,5 Monate (96%CI: 8,92-22,93).

2.7.4 Gesamtüberleben nach dem Auftreten der ersten Fernmetastasierung:

75,4% (n=52) der Patientinnen, die eine Fernmetastasierung aufgewiesen haben, sind gestorben. Die Überlebenszeit nach dem Auftreten der ersten Fernmetastasierung betrug im Mittelwert 33,2 Monate (95%CI 23,74-42,68) (siehe Abbildung 29).

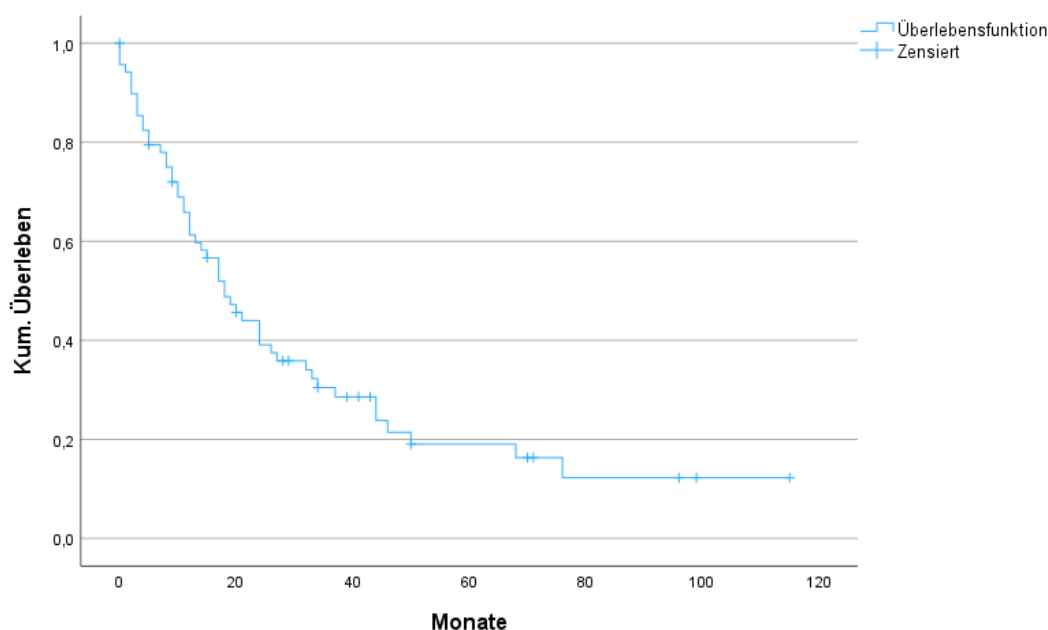


Abbildung 29: Überleben nach dem Auftreten der ersten Fernmetastase.

Die untenstehende Abbildung zeigt den Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen anhand FIGO-Stadiums bei ED. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,76$) für Patientinnen mit FIGO I-III. Patientinnen mit FIGO IV Stadium des EOC überleben im Durchschnitt 31,56 Monate (95%CI 19,12-43,99), während Patientinnen mit M0 bei Erstdiagnose und Fernmetastasen im Verlauf im Durchschnitt 32,64 Monate (95%CI 20,89-44,39) überlebten (siehe untenstehende Abbildung 30).

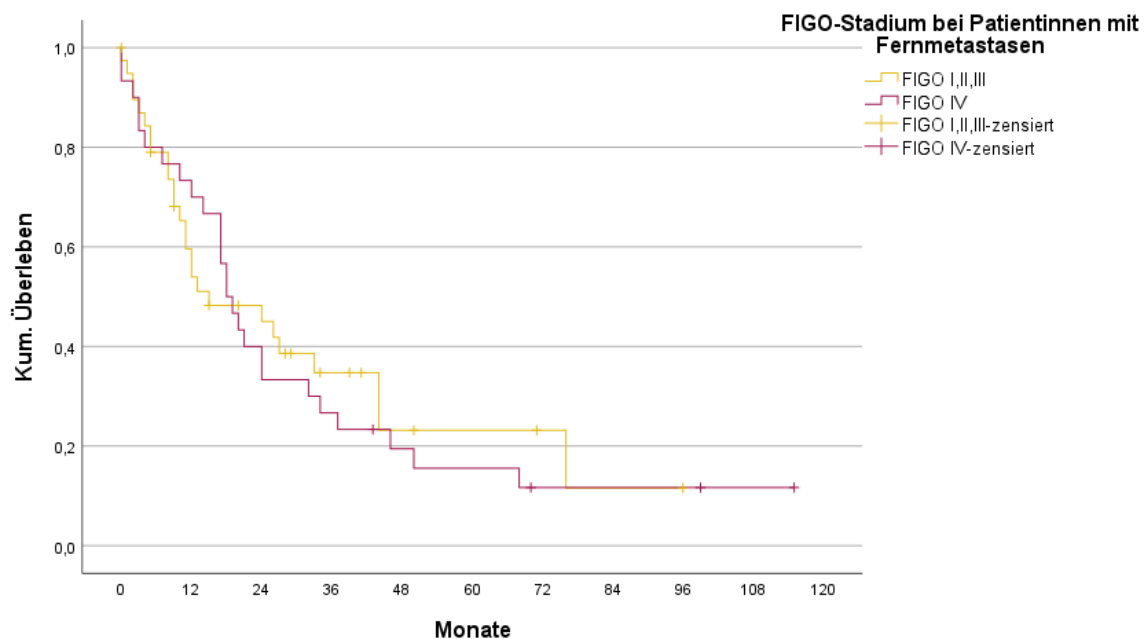


Abbildung 30: Vergleich des Überlebens bei Patientinnen mit Fernmetastasen anhand des FIGO-Stadiums des EOC.

2.8 Therapie:

Die angewandten Therapien des Ovarialkarzinoms bestanden wie bei dem Patientinnenkollektiv 1 je nach Patientin aus Chemotherapie (neoadjuvant und /oder adjuvant), Bevacizumab-Gabe und der operativen Entfernung des Tumors mittels EOC-klassischem OP-Verfahren gemäß der Leitlinie. Wenige Patientinnen (5,6%; n=7) erhielten keine Chemotherapie. Die Gründe dafür lagen entweder in einer geringen FIGO-Klassifikation (Ia), in der fehlenden Durchführbarkeit aufgrund Multimorbidität oder aber im mangelnden Einverständnis der Patientin. 103 Patientinnen (82,4%) erhielten eine primäre zytoreduktive Operation (PDS) und im Anschluss eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie. 5 Patientinnen (4,85%) bekamen zusätzlich Bevacizumab. Eine Patientin lehnte die intravenöse Chemotherapie ab und bekam stattdessen Treosulfan (Ovastat) als Kapsel. 8,8% (n=11) Patientinnen erhielten NACT (Neoadjuvante Chemotherapie) gefolgt von einem Intervalldebulking (IDS) und im Anschluss eine platinhaltige adjuvante Chemotherapie. 97,6% (n=122) der Patientinnen wurden mittels EOC-klassischem OP-Verfahren operiert. Bei 2,4% (n=3) der Patientinnen wurde aufgrund des inoperablen Tumorstadiums lediglich eine diagnostische Laparoskopie mit Probenentnahmen durchgeführt.

Nach der primären EOC-klassischen OP zeigten 50,8% (n=62) keinen Tumorrest (R0). Die übrigen Patientinnen zeigten Tumorreste: 35,2% (n=43) hatten R1 (<1cm), 13,1% (n=16) hatten R2 (≥1cm) und bei 0,8% (n=1) war R-Status unbekannt.

2.8.1 Überleben in Abhängigkeit des R-Status:

Beim Vergleich des Überlebens anhand des Resektionsstatus bei primärer OP des Ovariakarzinoms zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p < 0,001$) für Patientinnen mit R0-Status. Patientinnen mit R0-Status überleben im Durchschnitt 82,69 Monate (95%CI 70,40-94,98), während Patientinnen mit R2-Status im Durchschnitt 28,31 Monate (95%CI 11,26-45,36) überleben (siehe untenstehende Abbildung 31).

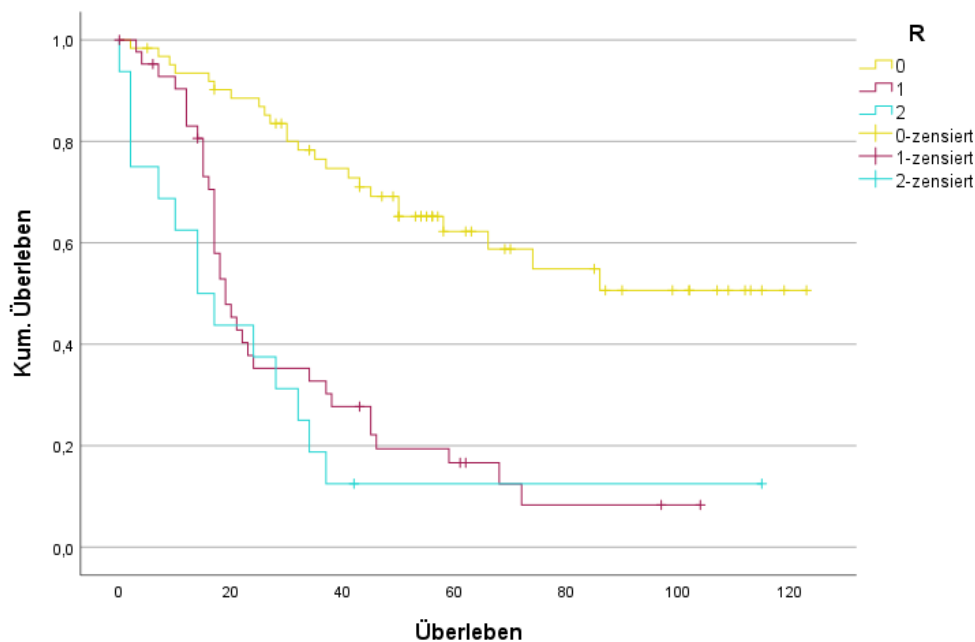


Abbildung 31: Überleben nach R-Status.

2.8.2 Überleben bei den operierten vs. nicht operierten Patientinnen:

Bis auf 3 Patientinnen wurde das EOC bei allen Patientinnen operativ versorgt. Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung verstarben die 3 nicht operierten Patientinnen. Von den operierten Patientinnen sind 59,83 % (n=73) gestorben.

Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die operierten Patientinnen (n=122) gegenüber den nicht operierten Patientinnen (n=3) (p<0,001). Die operierten Patientinnen lebten im Median 41 Monate (95% CI 30,4-51,4), während die nicht operierten Patientinnen im Median 3 Monate (95% CI 0-7,8) überlebten.

2.9 Rezidive:

29,6% (n=37) der Patientinnen erlitten ein Rezidiv. Das Alter beim Auftreten des Rezidivs lag im Median bei 62 Jahren (40-80 Jahre). Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des EOC und dem Auftreten des Rezidivs betrug 14 Monate (5-78 Monate).

2.9.1 Rezidivart:

48,6% (n=18) der Rezidive wurden als platinsensibles Rezidiv und 51,4% (n=19) als platinrefraktäres Rezidiv klassifiziert. Bei beiden Rezidivarten lag das Alter beim Feststellen des Rezidivs im Median bei 62 Jahren. Bei den platinrefraktären Rezidiven betrug die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Rezidiv 11 Monate im Median (5-40 Monate). Diese Zeitspanne betrug allerdings bei den platinsensiblen Rezidiven 23,5 Monate (7-78 Monate) (siehe untenstehende Tabelle 16).

	Platinrefraktäres Rezidiv (n=19)	Platinsensibles Rezidiv(n=18)
Alter im Median bei der Diagnose des Rezidivs, Range(min.-max.)	62 Jahre (45-80)	62 Jahre (40-79)
Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Rezidiv, Range(min.-max.)	11 (5-40)	23,5 (7-78)
Zeitspanne zwischen Rezidiv und Tod, Range(min.-max.)	14,5 (3-49), n=16 3 Patientinnen lebten noch	11 (0,5-61), n=13 5 Patientinnen lebten noch

Tabelle 16: Platinsensitives vs. Platinrefraktäres Rezidiv.

In der Gruppe der Patientinnen, welche im Laufe des Beobachtungszeitraumes keine Fernmetastasen entwickelten, konnte bei 4,8% (n=6) ein Rezidiv detektiert werden. Davon waren wiederum 2 platinsensibel sowie 4 platinrefraktär. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Rezidiv lag im Median bei 12 Monaten (6-51 Monate). Die Dauer von Diagnose des Rezidivs bis zum Versterben lag im Median bei 11 Monaten (0,5-37 Monate), eine Patientin lebte zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

2.9.2 Rezidiv und FIGO-Stadium:

Die untenstehende Abbildung 32 zeigt, dass die meisten Patientinnen (n=31, 83,8%), welche ein Rezidiv im Laufe der Krankheit gezeigt haben, ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium III-IV hatten: 45,9% (n=17) der Patientinnen mit FIGO III-IV des Ovarialkarzinoms hatten ein platinrefraktäres Rezidiv entwickelt. Zudem zeigten 37,8% (n=14) der Patientinnen ein platinsensibles Rezidiv und FIGO III-IV des Ovarialkarzinoms.

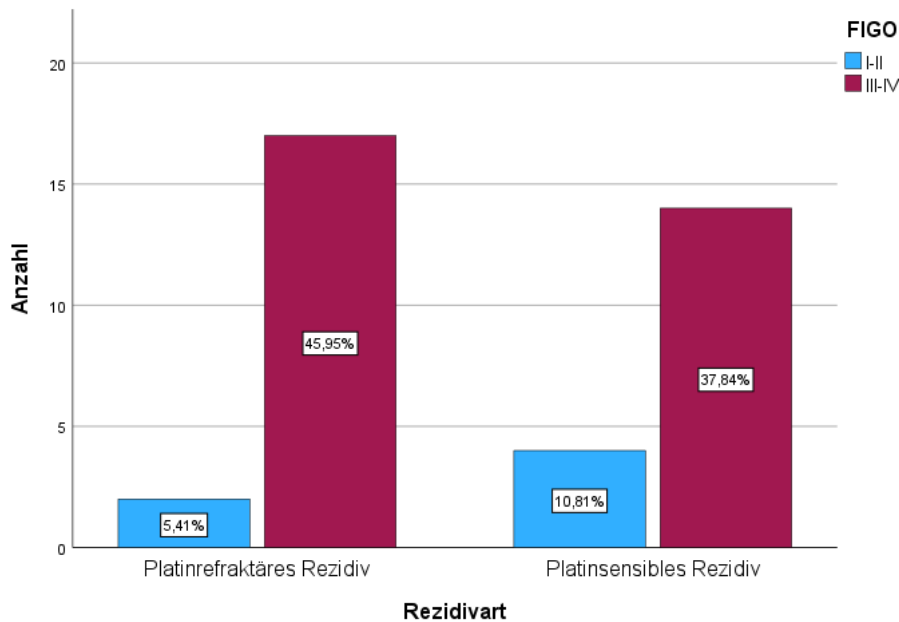


Abbildung 32: Verteilung vom FIGO-Stadium des EOC anhand der Rezidivart.

2.9.3 Rezidiv und Differenzierungsgrad:

Die untenstehende Abbildung 33 zeigt, dass bei den meisten Patientinnen (n=29, 78,4%), welche ein Rezidiv entwickelten, der Primarius schlecht differenziert war. 37,8% (n=14) der Patientinnen hatten sowohl ein platinrefraktäres Rezidiv als auch einen Differenzierungsgrad G3 des Ovarialkarzinoms. Zudem zeigten 40,5% (n=15) der Patientinnen ein platinsensibles Rezidiv und einen Differenzierungsgrad G3 des Ovarialkarzinoms.

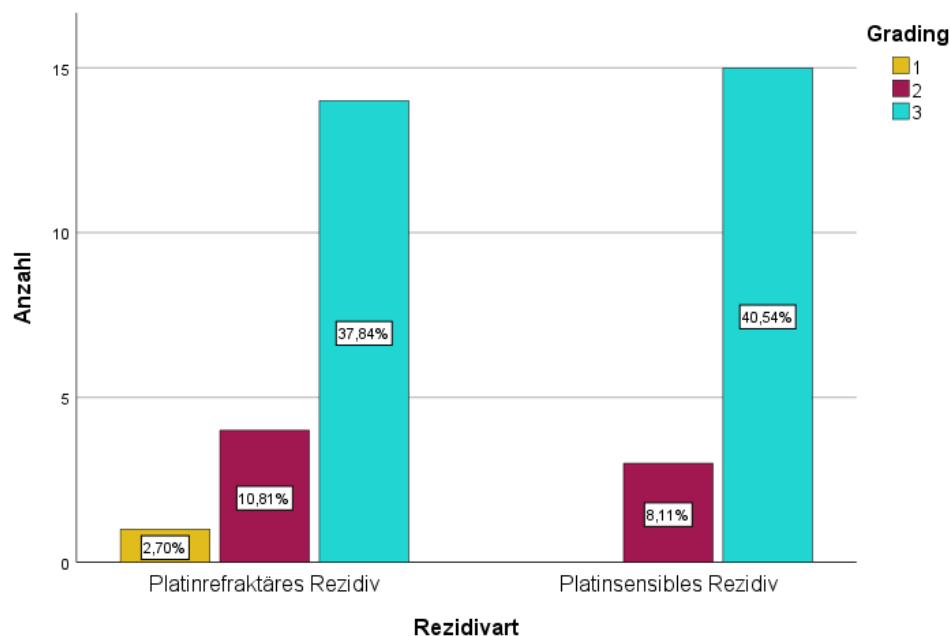


Abbildung 33: Verteilung vom FIGO-Stadium des EOC anhand der Rezidivart.

2.9.4 Rezidiv und R-Status:

46% (n=17) der Patientinnen mit Rezidiv wiesen nach primärer OP R0 auf, 46% (n=17) R1 und 8% (n=3) zeigten R2. Die untenstehende Abbildung 34 zeigt die Verteilung anhand des R-Status und der Art des Rezidivs. Die meisten Patientinnen mit platinsensiblen Rezidiv (32,4%, n=12) konnten zuvor am Primarius R0 reseziert werden. Wohingegen die meisten Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv (32,4%, n=12) initial lediglich R1 behandelt werden konnten.

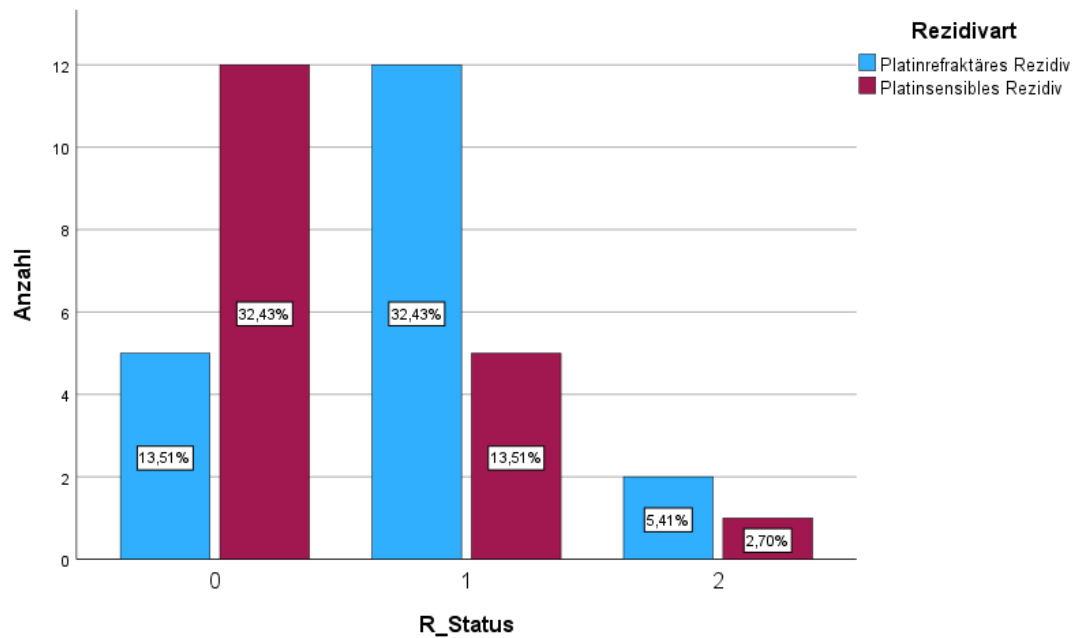


Abbildung 34: Verteilung anhand des R-Status und der Art des Rezidivs.

2.9.5 Überleben nach dem Rezidiv:

78,4 % (n=29) der Patientinnen mit Rezidiv sind gestorben. Die Überlebenszeit nach dem Rezidiv lag im Durchschnitt bei 27 Monaten (95%CI 18,95-35,85) (siehe die untenstehende Abbildung 35). Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen ohne Rezidiv (n=88) gegenüber Patientinnen mit Rezidiv (n=37) (p=0,32).

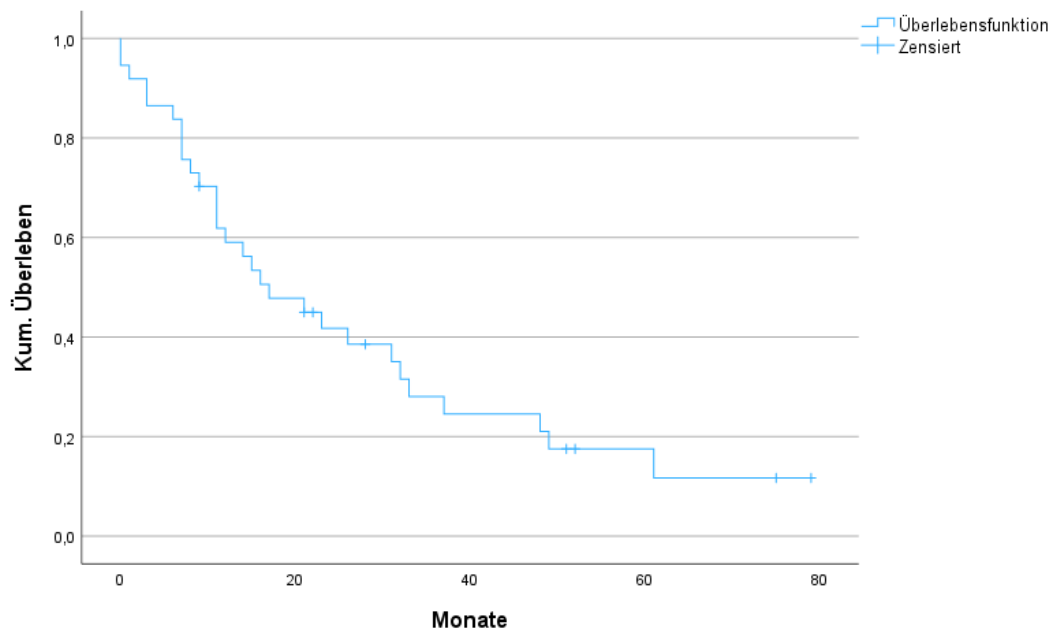


Abbildung 35: Überleben nach Rezidiv.

2.9.6 Gesamtüberleben nach Rezidiv:

Es zeigte sich kein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit platinsensiblen gegenüber platinrefraktärem Rezidiv ($p=0,4$).

84,2% ($n=16$) der Patientinnen mit einem platinrefraktären Rezidiv verstarben. Die Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 23,2 Monaten (95%CI 14,04 -32,49). 72,2% ($n=13$) der Patientinnen mit einem platinsensiblen Rezidiv verstarben. Die Überlebenszeit lag im Durchschnitt bei 30,6 Monaten (95%CI 17,51-43,76) (siehe Abbildung 36).

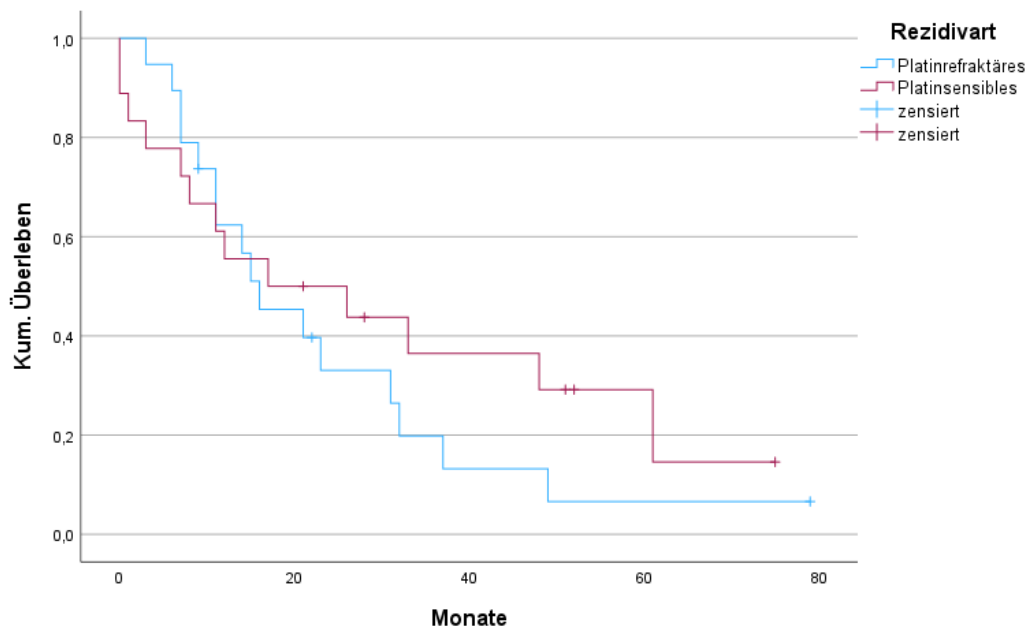


Abbildung 36: Gesamtüberleben nach Rezidiv.

2.10 Gesamtüberleben:

60,8% (n=76) Patientinnen sind bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung gestorben. Die Überlebenszeit nach Erstdiagnose betrug im Mittelwert 57,32 Monate (95%CI 48,44-66,19) (siehe Abbildung 37).

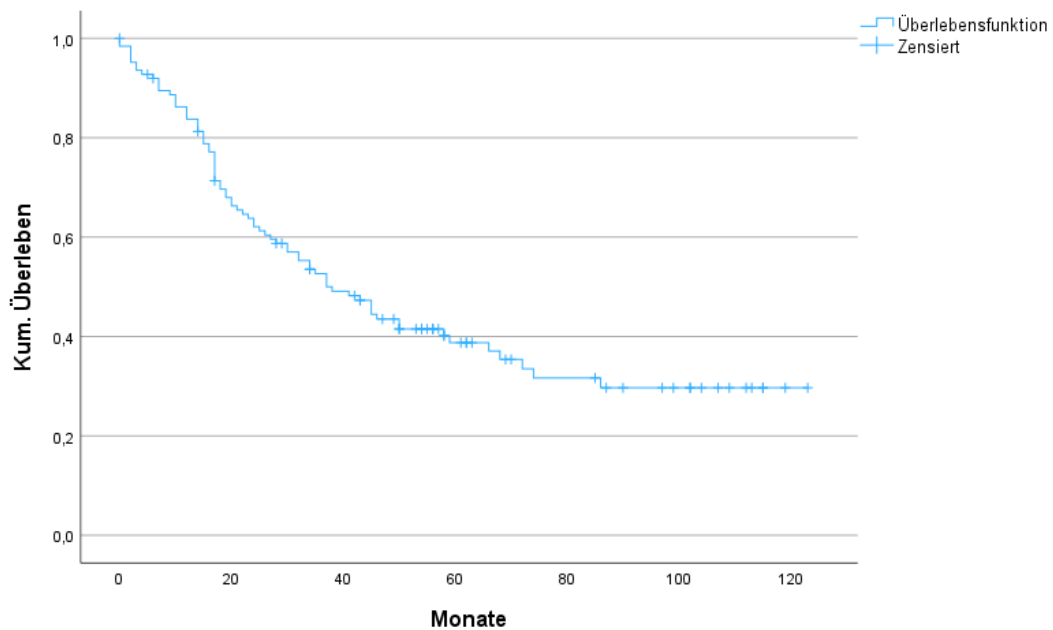


Abbildung 37: Gesamtüberleben nach Erstdiagnose.

3 Patientinnenkollektiv 3:

In den experimentellen praktischen Teil wurden insgesamt 16 Patientinnen eingeschlossen. Von 15 Patientinnen wurde die ZNS-Metastase und von 8 Patientinnen das Primarius auf HER1,2,3 und 4 untersucht.

3.1 Patientinnenkollektivcharakteristika:

In Tabelle 17 sind die Patientinnencharakteristika der UKT internen Patientinnen dargestellt. Bei 11 Patientinnen aus externen Kliniken, bei welchen lediglich ihre histologisch gesicherten ZNS-Filiae der EOC am UKT behandelt wurden, fehlen die klinischen Daten zum Primarius, somit liegen von 5 Patientinnen sowohl klinische Daten als auch histologische Befunde vor.

Parameter	n=Patientinnen
Gesamt	5
Grading: G1	0
G2	1
G3	4
Histologie: Serös	5
FIGO: I-II	0
III	4
IV	1
Tumorrest (bei primärer OP): 0mm	3
<1cm	1
≥1cm	1
Unbekannt	4
Rezidiv: Ja	3
Nein	2
Extrakranielle Metastase: Ja	5
Nein	0

Tabelle 17: Charakteristika des Patientinnenkollektivs (n=5).

Der Beobachtungszeitraum beträgt im Median 89 Monate (38-128). Das mediane Alter bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms in dieser Gruppe (n=5) war 54 Jahre (43-60 Jahre). Alle diese Patientinnen hatten ein seröses Ovarialkarzinom. Außerdem zeigten alle diese Patientinnen ein hohes FIGO-Stadium III-IV des Ovarialkarzinoms: 80 % (n=4) waren FIGO III, 20% (n=1) war FIGO IV. 20% (n=1) der Patientinnen wiesen ein mäßig differenziertes Ovarialkarzinom G2 auf und bei 80% (n=4) der Patientinnen war das Ovarialkarzinom schlecht differenziert G3. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms und der ZNS-Metastase betrug 29 Monate (10-51 Monate).

3.2 HER1-4 Auswertung:

Nach der immunhistochemischen Färbung wurde die Expression von HER1, HER2, HER3 und HER4 im Primarius und ZNS-Filia mit dem Lichtmikroskop ausgewertet und miteinander verglichen. Nachfolgend sind in der Abbildungen 38, 39 und 40 einige Bilder der ausgewerteten Präparate mit unterschiedlicher Stärke der Expression der Rezeptoren aufgeführt.

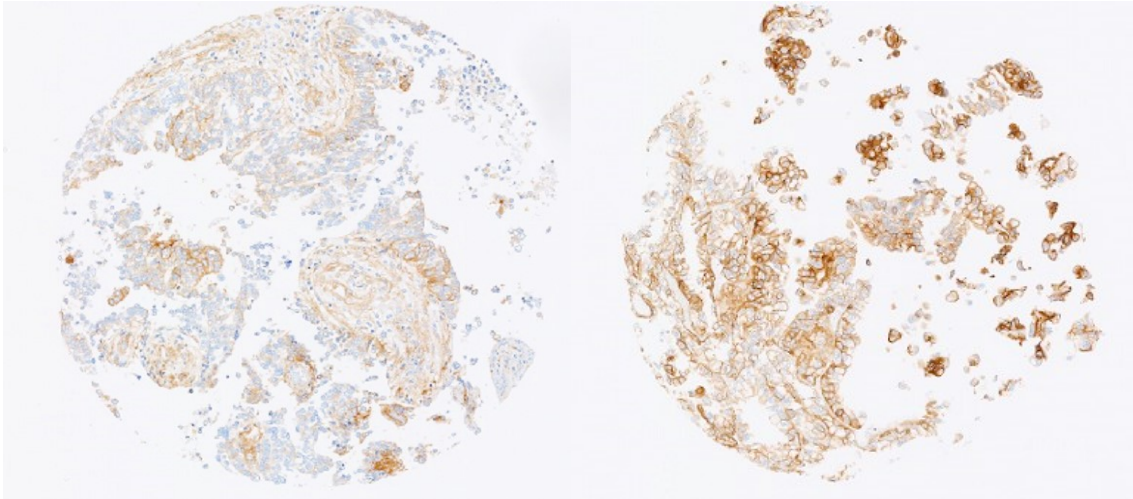


Abbildung 38: HER1 Expression in den ZNS-Metastasen :links HER1 positiv(2+), rechts HER1 positiv (3+), 100 fache Vergrößerung.



Abbildung 39: HER2 Expression im Ovarialkarzinom und in der ZNS-Metastase: links Ovarialkarzinomgewebe HER2 negativ, rechts ZNS-Metastase HER2 negativ, 60 fache Vergrößerung.

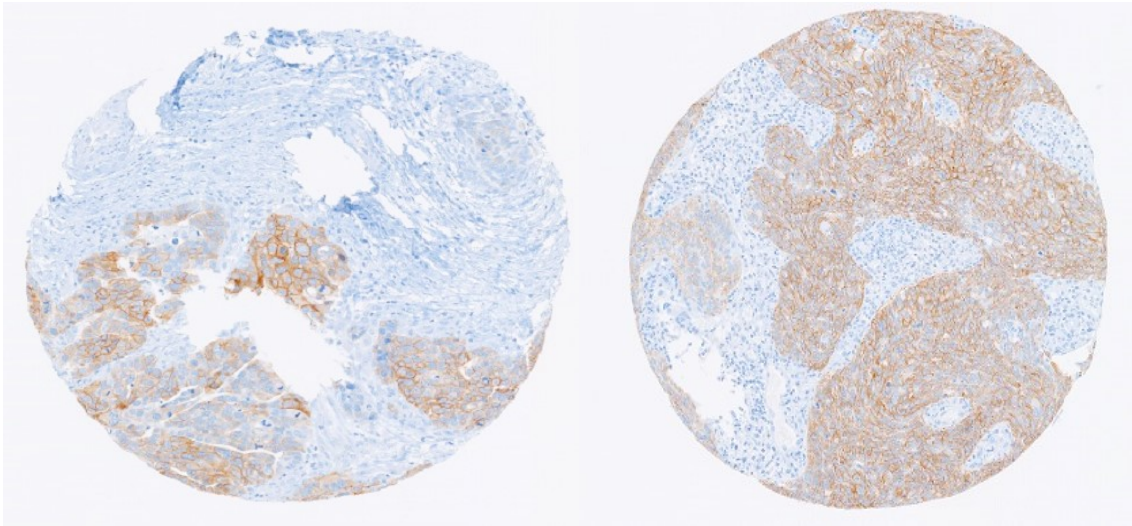


Abbildung 40: Expression von HER4 im Ovarialkarzinom und in der ZNS-Metastase: links Ovarialkarzinomgewebe HER4 positiv(3+), rechts ZNS-Metastase HER4 positiv(3+), 100 fache Vergrößerung.

Die Ergebnisse der Auswertung sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst:

	Epitheliales Ovarialkarzinom N: Patientinnenanzahl 8				ZNS-Metastase N: Patientinnenanzahl 15			
HER-Rezeptor	HER1	HER2	HER3	HER4	HER1	HER2	HER3	HER4
N Positiv (%)	1 (12,5%)	0	3(37,5%)	2(25%)	11(73,3%)	0	7(46,6%)	5(33,3%)

Tabelle 18: Expression von HER1-4 Rezeptoren in EOC und in der ZNS-Metastase.

Bei der immunhistochemischen Untersuchung des Ovarialkarzinoms bei 8 Patientinnen wurde bei den meisten eine vermehrte Expression von HER3 beobachtet. Eine HER2 Expression hat sich dagegen bei keiner der Patientinnen im Primarius gezeigt. HER1 wurde in 12,5% und HER4 in 25% der Fälle nachgewiesen (Ghidhaoui et al. 2020, Abstract DGGG).

Bei allen 15 Patientinnen wurde die ZNS-Metastase auf HER1-4 Expression untersucht. Am häufigsten wurde die HER1-Rezeptorexpression (n=11; 73,3%) festgestellt, gefolgt von HER3. Eine Expression des HER2-Rezeptors wurde bei der ZNS-Metastase ebenfalls nicht beobachtet (Ghidhaoui et al. 2020, Abstract DGGG) (siehe Tabelle 18 und Abbildung 41).

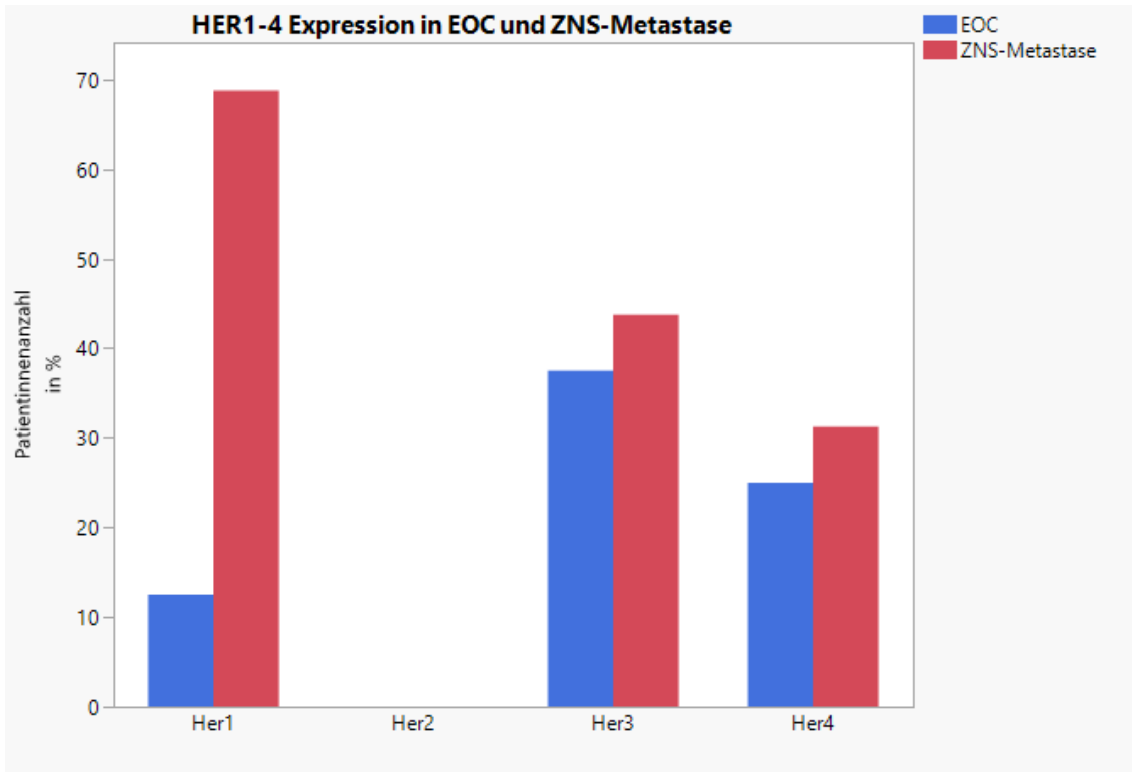


Abbildung 41: Expression von HER1-4 im OC (n=8) und in der ZNS-Metastase (n=15).

3.3 HER1-4 Expression im Vergleich zwischen Primarius und ZNS-Metastase, n=7:

Im Folgenden wird die HER1-4 Expression im Primarius und in der ZNS-Metastase bei 7 Patientinnen untersucht, von welchen Gewebeproben beider Tumormanifestationen vorliegen.

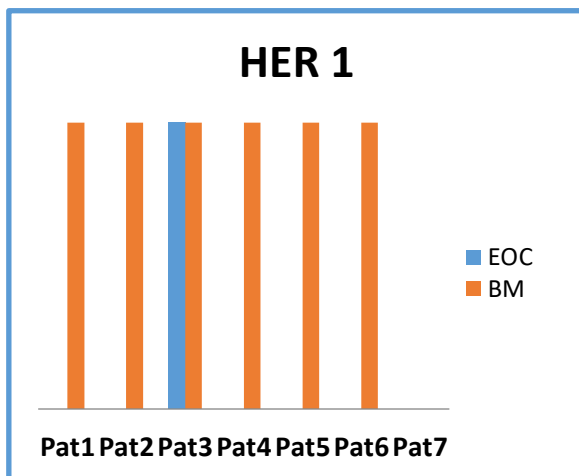


Abbildung 42: HER1 Expression im OC und in der ZNS Metastase.

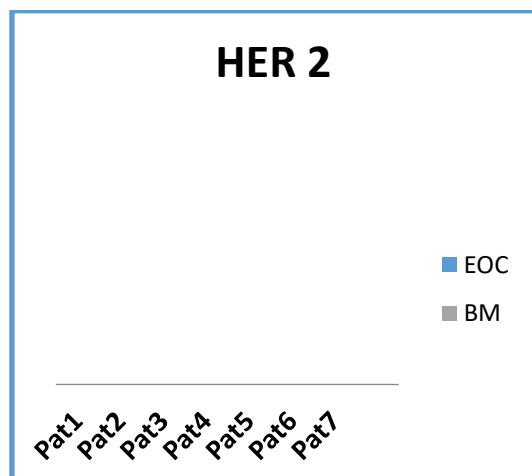


Abbildung 43: HER2 Expression im OC und in der ZNS Metastase.

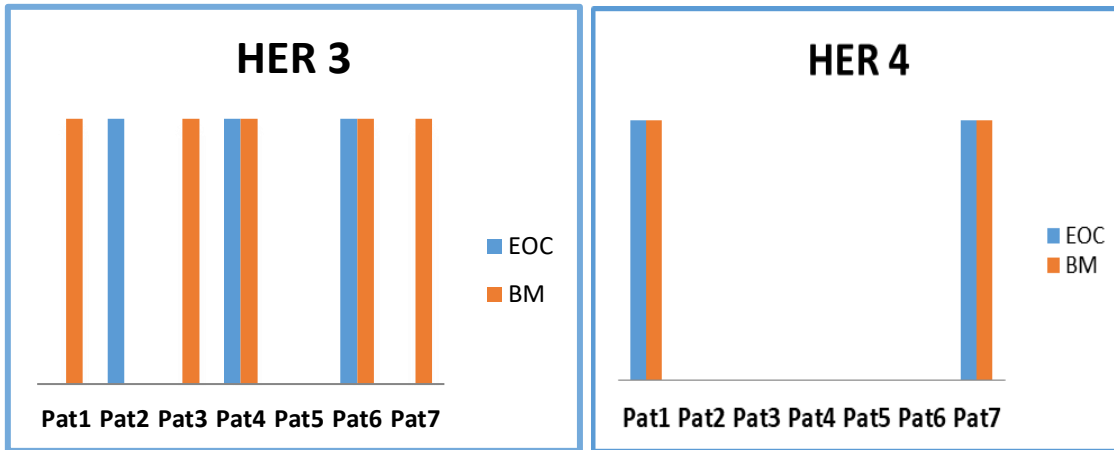


Abbildung 44: HER3 Expression im OC und in der ZNS Metastase. Abbildung 45: HER4 Expression im OC und in der ZNS Metastase.

Im Gegensatz zum Primarius war die ZNS-Metastase meistens HER1 positiv. Es zeigte sich sowohl im Ovarialkarzinom als auch in der ZNS-Metastase keine Expression von HER2. Eine HER3 Expression wurde mehr in der ZNS-Metastase als im Primarius beobachtet. Eine Expression von HER4 wurde bei der ZNS Metastase nur beobachtet, wenn diese bereits im Primärtumor des Ovars detektiert worden war (Ghidhaoui et al. 2020, Abstract DGGG).

3.4 PAX8, Napsin A, WT1- Expression bei Ovarialkarzinom und ZNS-Metastase:

	PAX8 positiv	WT1 positiv	Napsin A positiv
Ovarialkarzinom	100% (n=8)	100% (n=8)	0%
ZNS-Metastase	93,33% (n=14)	80% (n=12)	13,33% (n=2)

Tabelle 19: Expression von PAX8, WT1 und Napsin A im Ovarialkarzinom und in der ZNS-Metastase.

Bei den Ovarialkarzinomgeweben aller 8 Patientinnen (100%) wurde eine ausgeprägte PAX8 und WT1 Expression festgestellt, eine Napsin A Expression wurde bei keiner der Patientinnen beobachtet.

Bei der ZNS Metastase des Ovarialkarzinoms hat sich bei der Mehrheit der Patientinnen ebenfalls eine starke PAX8- und WT1 Expression gezeigt: 93,33% der Patientinnen waren PAX8 positiv (2+) und 80% der Patientinnen waren WT1 positiv (2+). 13,33% der Patientinnen zeigten allerdings erst in der ZNS-Metastase eine vermehrte Expression von Napsin A (siehe Abbildung 46).

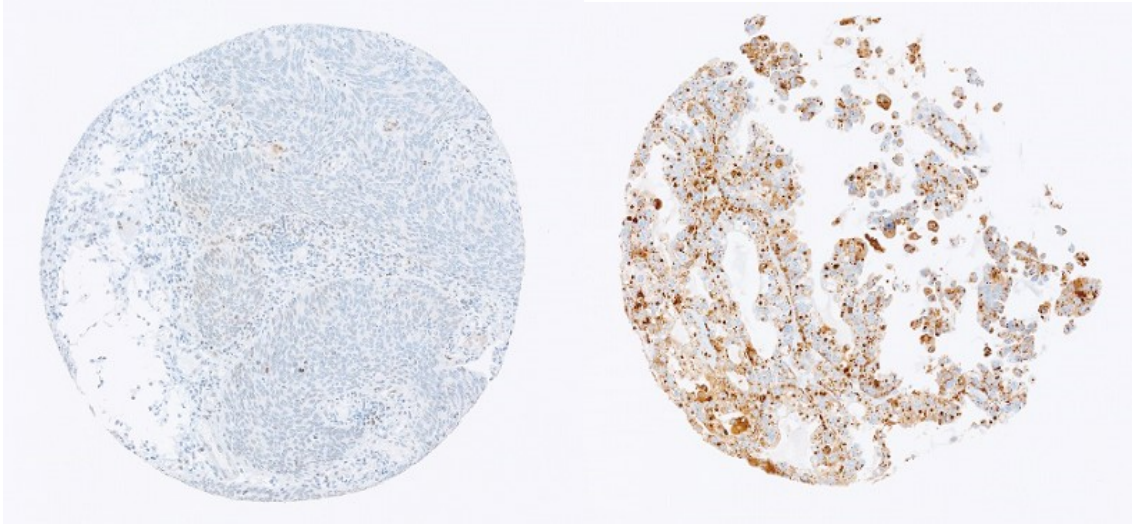


Abbildung 46: Napsin A Expression in der ZNS Metastase: links Napsin A negativ, rechts Napsin A positiv (2+), 100 fache Vergrößerung.

Dort wo sowohl die ZNS-Metastase als auch der Primärtumor histologisch vorlag (n=7), war die PAX8-, WT1- und Napsin A- Expression im primären Ovarialtumor und in der ZNS-Metastase in gleicher Stärke positiv nachweisbar.

IV Diskussion:

Das Ovarialkarzinom ist insgesamt mit einer schlechten Prognose verbunden. Es wird im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Dies liegt daran, dass es an Frühsymptomen und an spezifischen Symptomen mangelt und daher die Früherkennung des Karzinoms oft nicht möglich ist. Es werden mehrere Risikofaktoren untersucht, um eine Früherkennung des Karzinoms zu erreichen.

Zudem wird viel an den therapeutischen Möglichkeiten geforscht. Heutzutage gehört zu einer maximalen Zytoreduktion im Rahmen der Operation gegebenenfalls eine adjuvante Chemotherapie beziehungsweise auch neoadjuvante Chemotherapie, wenn eine maximale Zytoreduktion im Rahmen der OP initial nicht zu erwarten ist. Eine Kombinationstherapie von Bevacizumab als monoklonaler Antikörper zu der Chemotherapie ist seit 2015 zur Behandlung von Ovarialkarzinomen zugelassen. Diese ist bereits für Mamma-, Kolon-, Rektum-, Bronchial-, Tuben- und Zervixkarzinom zugelassen. Die Prognose des Ovarialkarzinoms ist in den letzten Jahren besser geworden, allerdings im Vergleich zu anderen Tumorentitäten bleibt die Prognose schlecht (Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie).

Eine zerebrale Metastasierung der epithelialen Ovarialkarzinome ist mit einer Inzidenz von 1-3% selten und mit einer sehr schlechten Prognose verbunden (Geisler und Geisler 1995). Dazu gibt es aktuell wenige Studien. Eine Konsensleitlinie zur Therapie der zerebralen Metastasierung des Ovarialkarzinoms gibt es bislang noch nicht (Costello et al. 2023). Es wird allerdings zunehmend an den Therapiemöglichkeiten geforscht. Zu den aktuellen angewandten therapeutischen Möglichkeiten gehören neurochirurgische Eingriffe, die Radiotherapie und die Chemotherapie. In der Arbeit wird die HER1, 2, 3 und 4 Expression untersucht. Die sogenannte Targeted Therapy hat zunehmend Relevanz. Eine HER2 zielgerichtete Therapie gibt es bereits bei anderen Tumorentitäten wie bei Mammakarzinom (Lafky et al. 2008). Hier besteht die Hoffnung die HER Expression zukünftig als Marker für neue Therapiemöglichkeiten nutzbar zu machen. Inwieweit die HER-Expression beim

Ovarialkarzinom Relevanz besitzt und diese eventuell therapeutisch genutzt werden kann, ist bisher unklar.

1 Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms:

In der Literatur konnte das Ovarialkarzinom in jedem Alter beobachtet werden, wobei die meisten Patientinnen über 50 Jahre alt waren (Roett und Evans 2009).

Bei den 24 Patientinnen mit metachroner ZNS Metastasierung vom Kollektiv 1 lag das mediane Alter bei Erstdiagnose des epithelialen Ovarialkarzinoms bei 56 Jahren und liegt somit über dem in der Literatur angegebenen medianen Alter von 52 Jahren (Pakneshan et al. 2014). Bei unserer Kontrollgruppe (n=125) lag das mediane Alter bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms bei 63 Jahren, die meisten von unseren Patientinnen waren, vergleichbar mit ähnlichen Studien, älter als 50 Jahre bei Erstdiagnose. Unsere Patientinnen mit einer metachronen ZNS-Metastasierung waren bei Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms im Median jünger als diejenigen der Kontrollgruppe.

2 Alter bei der ZNS-Metastasierung bei Kollektiv 1:

Das mediane Alter bei der ZNS-Metastasierung lag bei 60 Jahren und ist dementsprechend über dem in der Literatur angegebenen medianen Alter von 54,3 Jahren (Pakneshan et al. 2014). Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms und der Feststellung der zerebralen Metastasierung lag bei 29 Monaten und ist damit in dem in der Literatur angegebenen Intervall von 24 Monaten (0-133 Monate) (Pakneshan et al. 2014). Die Diskrepanz zu den Daten der vergleichbaren Studien resultiert möglicherweise aus der kleinen Fallzahl von 24 Patientinnen in der vorliegenden Arbeit. Bei 3 Patientinnen von 591 Patientinnen aus verschiedenen Studien wurde die ZNS-Metastase vor der ED des Ovarialkarzinoms detektiert (Pakneshan et al. 2014).

3 FIGO-Stadium bei unserer Kontrollgruppe und unserem Kollektiv1:

In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass das Tumorstadium des Ovarialkarzinoms bei Erstdiagnose zu den wichtigsten Prognosefaktoren bezüglich des Überlebens und der Entwicklung eines Rezidivs gehört (Roett und

Evans 2009; Sevelde et al. 1990; Gadducci et al. 1997). 77,6% unserer Patientinnen aus der Kontrollgruppe (n=97) wiesen ein hohes FIGO-Stadium III-IV auf. 22,4% der Patientinnen (n=28) wiesen ein FIGO-Stadium I-II auf. In vergleichbaren Studien wiesen 70% der Ovarialkarzinome ein hohes FIGO-Stadium III-IV auf (Roett und Evans 2009). 83,3% (n=20) unserer Patientinnen mit metachroner ZNS-Metastasierung wiesen ein hohes FIGO-Stadium III-IV auf und 16,7% der Patientinnen (n=4) wiesen ein FIGO-Stadium I-II auf. In der Literatur wurde eine entsprechende Verteilung beobachtet (Pakneshan et al. 2014). Sowohl bei unserer Kontrollgruppe, als auch bei unserem Kollektiv 1 wiesen die meisten Patientinnen ein hohes FIGO-Stadium bei Erstdiagnose auf und gehören damit zur Risikogruppe der fortgeschrittenen Erkrankung, was mit einer schlechteren Prognose und einem erhöhtem Rezidivrisiko verbunden ist.

Beim Vergleich der Überlebenszeit beim Kollektiv 1 anhand des FIGO-Stadiums zeigt sich kein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patientinnen mit niedrigem FIGO-Stadium ($p=0,61$). Patientinnen mit FIGO I-II überlebten im Durchschnitt 64,75 Monate und Patientinnen mit FIGO III-IV überlebten 60,73 Monate. Ferner ist zu beachten, dass nur 4 Patientinnen von 24 ein FIGO Stadium I oder II gezeigt haben. Beim Vergleich der Überlebenszeit bei unserer Kontrollgruppe anhand des FIGO-Stadiums zeigt sich ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patientinnen mit niedrigem FIGO-Stadium ($p<0,001$). Patientinnen mit FIGO I überleben im Durchschnitt 88,5 Monate und Patientinnen mit FIGO IV überleben 43,6 Monate.

4 Grading bei unserer Kontrollgruppe und unserem Kollektiv 1:

Der Differenzierungsgrad des Ovarialkarzinoms spielt auch bezüglich des Überlebens und des Rezidivrisikos eine Rolle bei der Prognose (Roett und Evans 2009; Gadducci et al. 1997).

Im gesamten Kollektiv 1 präsentierten unsere Patientinnen ein mäßig differenziertes G2 (33,3%) oder ein schlecht differenziertes Karzinom G3 (54,2%). Keine unserer Patientinnen zeigte ein gut differenziertes Karzinom G1. Bei 3 Patientinnen war das Grading unklar. In der Literatur wurde ebenfalls am häufigsten G3 des Primarius bei Erstdiagnose bei Patientinnen mit ZNS-

Metastasierung beobachtet (Pakneshan et al. 2014). 10,4% der Patientinnen unserer Kontrollgruppe (n=13) zeigten ein gut differenziertes Ovarialkarzinom G1. Die übrigen Patientinnen zeigten ein mäßig G2 (22,4%; n=28,) bis schlecht differenziertes G3 Ovarialkarzinom (67,2%; n=84). Hier wurde ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen mit G1 gegenüber G3 beobachtet (p=0,027).

Sowohl bei unserer Kontrollgruppe als auch beim Kollektiv 1 präsentierten die meisten unserer Patientinnen ein schlecht differenziertes Karzinom und es wurde kein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen mit G2 gegenüber G3 festgestellt.

5 Therapie der EOC:

Alle Patientinnen vom Kollektiv 1 bekamen eine adjuvante Chemotherapie. Bis auf eine Patientin² wurde das Ovarialkarzinom operativ versorgt. Die Häufigkeiten der am Patientenkollektiv angewandten Therapiemöglichkeiten unterscheiden sich im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Daten. In der Literatur wird berichtet, dass 51,6% der Patientinnen eine operative Versorgung des Ovarialkarzinoms, 28,8 % eine Chemotherapie und 16,6 % eine Chemotherapie sowie eine operative Versorgung erhielten. Bei den operierten Patientinnen wurde bei der Mehrzahl (60,1%) eine suboptimale Zytoreduktion (=>1cm Resttumor) beobachtet (Pakneshan et al. 2014). 97,6% (n=122) der Patientinnen aus der Kontrollgruppe bekamen eine operative Versorgung des EOC und 87,2% erhielten eine Chemotherapie.

6 Postoperativer Tumorrest:

Der postoperative Tumorrest gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms, wobei eine maximale Zytoreduktion sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Operation mit einer deutlich besseren Überlebenschance verbunden ist (Bristow et al. 2007; Du Bois et al. 2009; Yang et al. 2022; Bryant et al. 2022) . In der neuen Klassifikation haben die Patientinnen mit einer erzielten R0 und R1 Tumorresektion eine optimale Zytoreduktion erhalten. Im Patientinnenkollektiv 1 wurde bei den meisten (91,3%, n=21) der operierten

² Aufgrund eines primär inoperablen Tumorstadiums

Patientinnen eine optimale Zytoreduktion erzielt (Residualtumor<1cm). In unserer Kontrollgruppe wurden 3 Patientinnen nicht operativ behandelt. Von 122 Patientinnen bekamen die meisten (86,1 %, n=105) eine optimale Zytoreduktion (Resttumor <1cm). Innerhalb unserer Kontrollgruppe zeigt sich beim Vergleich der Überlebenszeit anhand des R-Status bei primärer OP ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patientinnen mit R0-Resektion ($p<0,001$). Bei Patientinnen mit R0-Resektion konnte ein durchschnittliches Überleben von 82,7 Monaten vs. 28,3 Monaten bei R2-Resektion ermittelt werden. Beim Vergleich der Überlebenszeit von Kollektiv 2 anhand des R-Status zeigt sich ebenfalls ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patientinnen mit R0-Resektion ($p=0,006$). Patientinnen mit R0 überleben im Durchschnitt 72,8 Monate und Patientinnen mit R2 überleben 33,5 Monate. Somit zeigte sich sowohl beim Patientinnenkollektiv 1 als auch bei der Kontrollgruppe ein signifikant besseres Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer optimalen Zytoreduktion.

7 Extrakranielle Metastasen:

Bei Erstdiagnose von Ovarialkarzinomen haben mehr als die Hälfte der Patientinnen bereits Fernmetastasen, dies ist mit einer schlechteren Prognose verbunden (SEER 2023).

Beim Patientinnenkollektiv 1 zeigten 91,7% (n=22) unsere Patientinnen eine extrakranielle Fernmetastase, davon wiesen 45,5% (n=10) FIGO IV (formal M1, siehe Tabelle 1) bei Erstdiagnose auf. 54,5%(n=12) der Patientinnen entwickelten im Verlauf der Erkrankung eine extrakranielle Filia. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms und der extrakraniellen Fernmetastase betrug im Median 22 Monate (0-75 Monate).

Bei unserer Kontrollgruppe zeigten 55,2% (n=69) der Patientinnen eine extrakranielle Fernmetastase, davon wiesen 43,5% (n=30) FIGO IV bei Erstdiagnose auf. Das mediane Zeitintervall zwischen Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms und der extrakraniellen Fernmetastase betrug im Median 5 Monate (0-123 Monate).

Es wurde ein signifikanter Vorteil bezüglich des Überlebens nach Erstdiagnose ($p=0,016$) für Patientinnen ohne Fernmetastasierung in unserer Kontrollgruppe

beobachtet. Hier lag das durchschnittliche Überleben für Patientinnen ohne Fernmetastasierung bei 72,45 Monaten (95%CI 58,66-86,24) vs. 47,92 Monaten (95%CI 37,70-58,13) für Patientinnen mit Fernmetastasierung.

Im Kollektiv 1 hatten nur 2 Patientinnen keine extrakranielle Filiae und lebten noch zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen ohne extrakranielle Filiae ($p=0,36$). In der Literatur zeigt auch das Vorhandensein einer extrakraniellen Metastase bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen keine prognostische Bedeutung (Pakneshan et al. 2014).

8 Extrakranielle Fernmetastasen und ZNS-Metastasen:

Bis auf eine Patientin wurden die extrakraniellen Filiae vor der ZNS-Metastase beobachtet. Das mediane Zeitintervall zwischen den extrakraniellen Filiae und der ZNS-Metastase betrug 23 Monate (0-68 Monate). Es zeigte sich, dass das Fehlen von extrakraniellen Fernmetastasen bei ED des EOC mit einer verzögerten Manifestation von ZNS-Metastasen (48 Monate vs. 23 Monate im Median) korreliert ist. Dies legen zahlreiche Studien ebenfalls nahe (Pakneshan et al. 2014).

9 Rezidive:

Bei 70% der Patientinnen mit EOC im fortgeschrittenen Stadium kommt es trotz der operativen und medikamentösen Therapie zu Rezidiven.

Beim Patientinnenkollektiv 1 zeigte die Hälfte unserer Patientinnen ein Rezidiv, davon waren 58,3% ($n=7$) platinsensibel. Das mediane Alter beim Auftreten des Rezidivs, unabhängig ob platinsensibel oder platinrefraktär, betrug 57 Jahre, das mediane Zeitintervall zwischen ED und Rezidiv betrug 25 Monate (6-80). Bis auf eine Patientin ist das Rezidiv stets vor der ZNS-Metastase detektiert worden. Das mediane Zeitintervall zwischen dem Rezidiv und der ZNS-Metastase betrug 11 Monate (0-34 Monate). 58,3% ($n=7$) der Patientinnen mit Rezidiv sind gestorben. Die Überlebenszeit nach Rezidiv betrug im Durchschnitt 44,7 Monate. Es wurde kein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit platinsensiblen gegenüber platinrefraktärem Rezidiv beobachtet. Es zeigte sich ebenso im Patientinnenkollektiv 1 kein signifikanter

Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit Rezidiv gegenüber Patientinnen ohne Rezidiv.

Bei unserer Kontrollgruppe (n=125) haben 29,6% der Patientinnen (n=37) Rezidive bekommen, davon sind 48,6 % (n=18) platinsensibel. Das mediane Alter beim Auftreten des Rezidivs betrug 62 Jahre. Das mediane Zeitintervall zwischen ED und Rezidiv betrug 14 Monate (5-78). 78,4 % (n=29) der Patientinnen mit Rezidiv sind gestorben. Die Überlebenszeit nach dem Rezidiv betrug im Durchschnitt 27 Monate. Für die Kontrollgruppe wurde ebenfalls kein signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für Patientinnen mit platinsensiblen gegenüber platinrefraktärem Rezidiv beobachtet. Auch zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen ohne Rezidiv gegenüber Patientinnen mit Rezidiv bezüglich des Gesamtüberlebens.

9.1 Platinsensible Rezidive:

Das mediane Alter beim Auftreten des platinsensiblen Rezidivs beim Kollektiv 1 betrug 57 Jahre, die mediane Zeitspanne zwischen ED und Rezidiv betrug 20 Monate (6-79 Monate). Das mediane Alter beim Auftreten des platinsensiblen Rezidivs bei unserer Kontrollgruppe betrug 62 Jahre, die mediane Zeitspanne zwischen ED und Rezidiv betrug 23,5 Monate (7-78 Monate). Das platinsensible Rezidiv wurde im Kollektiv 1 im früheren Alter als bei unserer Kontrollgruppe detektiert, das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv ist bei der Kontrollgruppe kürzer.

9.2 Platinrefraktäre Rezidive:

Das mediane Alter beim Auftreten des platinrefraktären Rezidivs beim Kollektiv 1 betrug ebenfalls 57 Jahre, die mediane Zeitspanne zwischen ED und Rezidiv betrug 30 Monate (14-59 Monate). Das mediane Alter beim Auftreten des platinrefraktären Rezidivs bei unserer Kontrollgruppe betrug ebenfalls 62 Jahre, die mediane Zeitspanne zwischen ED und Rezidiv betrug 11 Monate (5-40 Monate). Das platinrefraktäre Rezidiv wurde im Kollektiv 1 im früheren Alter als bei unserer Kontrollgruppe detektiert, das Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und Rezidiv ist bei der Kontrollgruppe deutlich kürzer.

10 Therapie der ZNS-Metastase:

Im Patientinnenkollektiv 1 erhielten alle Patientinnen eine Radiotherapie, 20,8 % (n=5) eine Radiotherapie und operative Versorgung, 37,5 % eine Radiotherapie und Chemotherapie und eine Patientin (4,2%) erhielt eine Chemotherapie, Radiotherapie und operative Versorgung. In der Literatur bekamen 30 % der Patientinnen eine Radiotherapie, 15,4% Radiotherapie und eine operative Versorgung, 13% eine Radiotherapie und Chemotherapie und 9,1% eine systemische Chemotherapie und 11% eine Radiotherapie, Chemotherapie und eine operative Versorgung der ZNS-Metastase (Pakneshan et al. 2014). In der Literatur zeigte die Kombinationstherapie/Multimodal Therapie aus Chemo-, Radiotherapie und operativer Versorgung ein wirksames Ansprechen und ist mit besserem Überleben verbunden (Pakneshan et al. 2014). Hierbei müssen die Lokalisation und die Anzahl der Filiae, sowie die Symptomatik beachtet werden.

11 Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen Kollektiv 1 und Kontrollgruppe:

Die mediane Überlebenszeit nach der ZNS-Metastase betrug 3 Monate (1-84). In der Literatur überleben die Patientinnen ab der Diagnose der ZNS-Metastasierung im Durchschnitt 7 Monate (McMeekin et al. 2001) und im Median 8 Monate (Pakneshan et al. 2014). 70,8% der Patientinnen vom Patientinnenkollektiv 1 sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung gestorben. Die Überlebenszeit nach ED betrug im Median 53 Monate.

Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung sind 60,8% (n=76) der Patientinnen der Kontrollgruppe gestorben. Die Überlebenszeit nach ED betrug im Median 37 Monate.

12 HER1-4:

12.1 HER1 Expression:

In der vorliegenden Arbeit wurde die HER1 Überexpression nahezu immer erstmals in der ZNS-Metastase (73,33%) beobachtet. Lediglich bei 12,5 % der Patientinnen zeigte sich eine Überexpression von HER1 im Primarius. HER1 ist der Rezeptor der EGFR-Familie, welcher am häufigsten in der ZNS-Metastase des epithelialen Ovarialkarzinoms beobachtet wurde, gefolgt von HER3.

In der Studie von Siwak et al. wurde eine Überexpression von HER1 bei bis zu 60 % aller Ovarialkarzinome beobachtet, diese war mit einem hohen Differenzierungsgrad, einem hohen Zellproliferationsindex und einer schlechteren Prognose verbunden (Siwak et al. 2010). Es gibt noch keine Studien, welche die HER1 Überexpression in ZNS-Metastasen von Ovarialkarzinomen untersuchen.

12.2 HER2 Expression:

In dieser Arbeit zeigte sich nahezu keine Expression von HER2 sowohl im Primarius als auch in der ZNS-Metastase. Bisher gibt es wenige Daten zur Expression von HER2 positiven Ovarialkarzinomen. In verschiedenen immunhistochemischen Studien ist die Expression von HER2 in Ovarialkarzinomen sehr unterschiedlich ausgefallen, die Expression variiert von 0 bis 100% und lag bei einer Metastudie im Durchschnitt bei 40% (Lafky et al. 2008). In den meisten Studien wird keine Korrelation zwischen der HER2 Expression und üblichen Prognosefaktoren des epithelialen Ovarialkarzinoms beschrieben (Lafky et al. 2008). Insbesondere wurde kein Zusammenhang zwischen der HER2 Expression und dem Alter der Patientin, dem Krankheitsstadium, dem Tumorgrad, dem histologischen Subtyp, dem Auftreten eines Rezidivs oder dem Überleben gefunden. Darüber hinaus wurde auch kein Unterschied in der HER2 Expression zwischen primären und metastasierten Tumoren oder rezidivierenden Tumoren festgestellt (Lafky et al. 2008).

Die Studie von Yarden und Sliwkowski zeigt, dass eine Überexpression von HER2 verschiedene intrazelluläre Signalwege triggern kann, die eine Rolle bei der Zellproliferation, -differenzierung und -überleben spielen (Yarden und Sliwkowski 2001). Zudem ist eine Überexpression von HER2 bei Mammakarzinomen mit einer schlechten Prognose verbunden, dies ist allerdings bei Ovarialkarzinomen umstritten (Slamon et al. 1987; Tuefferd et al. 2007). Es wurde auch noch kein Zusammenhang zwischen der HER2 Expression in Ovarialkarzinomen und dem Ansprechen auf das HER2 zielgerichtete Therapeutikum Trastuzumab festgestellt. Anders als bei HER2-überexprimierenden Mammakarzinomen, bei welchen sich Trastuzumab als wirksam erwiesen hat (Lafky et al. 2008). Die Inzidenz von ZNS-Metastasen bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HER

2 positiven Mammakarzinom liegt bei 25% bis 50%, eine systemische anti-HER2 Therapie bei Vorhandensein einer Hirnmetastase verbessert hier die Prognose (Zimmer et al. 2022).

12.3 HER3 Expression:

In dieser Arbeit zeigte sich eine Überexpression von HER3 bei 37,5 % der Patientinnen im Primarius und bei 46,7 % in der ZNS Metastase. HER3 war der am häufigsten im Primarius und am zweithäufigsten in der ZNS-Metastase exprimierte Rezeptor der EGFR-Familie. Die HER3 Expression in Ovarialkarzinomen wurde ebenfalls in mehreren Studien untersucht. In 3% bis 90% der Fälle wurde eine positive HER3 Expression detektiert, die Expressionshäufigkeit von HER3 in Ovarialkarzinomen lag im Durchschnitt bei 48% (Lafky et al. 2008). Eine Überexpression von HER3 wurde mit einer schlechteren Prognose für Patientinnen mit epithelalem Ovarialkarzinom in Verbindung gebracht (Tanner et al. 2006). Ansonsten hat sich in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen HER3 Expression und den restlichen Prognosefaktoren der Ovarialkarzinome wie Alter der Patientin, Differenzierungsgrad, FIGO Stadium usw. gezeigt (Lafky et al. 2008). Eine Überexpression von HER3 wurde sehr häufig in Hirnmetastasen von Mammakarzinomen und nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen beobachtet, daher könnte die Entwicklung von HER3 zielgerichteten Therapeutika gute Ergebnisse zeigen (Tomasich et al. 2023).

12.4 HER4 Expression:

In dieser Arbeit wurde eine Überexpression von HER4 sowohl im Primarius als auch in der Hirnmetastase beobachtet. Eine Überexpression von HER4 zeigte sich nur, wenn diese bereits im Primärtumor des Ovars detektiert worden war.

Einige Studien haben die Expression von HER4 in Ovarialkarzinomgewebe untersucht: 45-92% der Fälle waren HER4 positiv, im Median lag die Expression über die Studien hinweg bei 71% (Lafky et al. 2008). Gilmour et al haben gezeigt, dass nicht nur die HER4 Expression das Überleben beeinflusst, sondern es wurde in einer Untergruppe von Patientinnen mit einer mäßigen bis hohen Koexpression von HER4 und HER2 ein besseres Überleben beobachtet (Gilmour

et al. 2001). Es wurde zudem berichtet, dass eine Überexpression von HER4 mit einer Cisplatin-Resistenz verbunden ist. Es gibt Hinweise, dass die wachstumsstimulierende Wirkung von Neuregulin nicht unter Vermittlung von HER4 abläuft. Vielmehr gibt es erste Daten zu einem möglichen wachstumshemmenden Einfluss der Expression von HER4 bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Gilmour et al. 2001). Auch hier könnten weitere Untersuchungen von der HER4 Überexpression in Ovarialkarzinomen für zukünftige therapeutische Möglichkeiten Anknüpfungspunkte bieten. Es fehlen bis dato Studien, welche die HER4 Überexpression in ZNS-Metastasen von Ovarialkarzinomen untersuchen.

12.5 Zusammenfassung HER1-4:

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei der Expressivität von HER signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Rezeptorklassen. Während HER2 sowohl beim Primarius als auch bei der ZNS-Metastase negativ war (0% positiv), zeigte sich bei HER1 eine ausgeprägte Heterogenität zwischen Primarius (n=7, 1 positiv, 14,3%) und ZNS-Metastase (n=7, 6 positiv, 85,7%). Eine leichte Heterogenität zeigt sich auch bei der HER3 Expression zwischen Primarius (n=7, 3 positiv, 42,6%) und ZNS-Metastase (n=7, 5 positiv, 62,5%). Die Expressivität von HER4 war demgegenüber in Primarius und ZNS-Metastase jeweils gleich ausgeprägt und lag bei 28,6% (n=7, 2 positiv) für HER4. In unserem Kollektiv wurde eine Überexpression von HER4 in der ZNS-Metastase nur beobachtet, wenn auch eine Überexpression im Primarius festgestellt wurde. Es sind aktuell wenig Studien vorhanden, die die Expression von HER in der ZNS-Metastase von Ovarialkarzinomen untersuchen. Weitere Studien mit einem größeren Patientinnenkollektiv könnten zukünftig Aufschluss darüber geben, welche Marker für eine zielgerichtete Therapie von Bedeutung sein könnten.

Eine Reihe von Therapeutika sind in den letzten Jahren entwickelt worden, welche auf Basis des Rezeptors des human epidermal growth factors (EGFR/HER/ErbB) spezifisch die Funktionsfähigkeit der Tyrosinkinase modulieren (Wilken et al. 2012; Gala und Chandarlapaty 2014). So wurden zum Beispiel bei der Therapie des Mammakarzinoms (Slamon et al. 2011) und des

Kolonkarzinoms (Fabregas et al. 2022) Erfolge erzielt, nicht aber beim Ovarialkarzinom (Wilken et al. 2012). Hier liegt die Hoffnung, vergleichbare zielgerichtete Therapiemöglichkeiten zukünftig zu entwickeln, obgleich sich das Aktivierungsmuster der EGFR-Familie in Ovarialkarzinomzellen von dem in Mammakarzinomzellen unterscheidet.

V Zusammenfassung:

Das Ovarialkarzinom (OC) stellt den zweithäufigsten Genitaltumor der Frau dar und ist die fünfhäufigste Todesursache unter malignen Erkrankungen der Frauen weltweit. Eine zerebrale Metastasierung der OC ist selten und mit einer sehr schlechten Prognose verbunden. Die Datenlage dazu ist bisher gering.

Diese Arbeit besteht aus einem retrospektiven und einem experimentellen Teil.

1 Retrospektiver Teil:

Im retrospektiven Teil wurden die Daten von 24 Patientinnen mit metachronen ZNS-Metastasen (Kollektiv 1), die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.03.2019 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen behandelt wurden, eingeschlossen. Ferner wurden die Daten von 125 Patientinnen ohne ZNS-Metastase (Kollektiv 2) analysiert, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2010 an der Universitätsfrauenklinik Tübingen an einem Ovarialkarzinom operiert wurden. Das Ziel der Analyse war die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen verschiedenen Faktoren und dem Outcome der Patientinnen.

Das mediane Alter bei Erstdiagnose (ED) des OC lag bei 63 Jahren (Kollektiv 2) vs. 52 Jahren (Kollektiv 1). Die Verteilung von FIGO-Stadien: Kollektiv 2: I-II 22,4%; III-IV 77,6% vs. Kollektiv 1: I-II 16,7% und III-IV 83,3%. Das Überleben lag im Kollektiv 2 durchschnittlich im Stadium I bei 88,5 Monaten, im Stadium IV bei 43,6 Monaten vs. im Kollektiv 1 I-II bei 64,75 Monaten, im Stadium III-IV bei 60,73 Monaten. Die Verteilung des Grading: Kollektiv 2: 10,4% G1, 22,4% G2, 67,2% G3 vs. Kollektiv 1: 33,3% G2 und 54,2% G3%.

Eine operative Versorgung des Primarius erfolgte bei 97,6% (Kollektiv 2) vs. 95,83% (Kollektiv 1). Hierbei erhielten 86,1% (Kollektiv 2) vs. 91,3% (Kollektiv 1)

eine optimale Zytoreduktion ($R < 1\text{cm}$). Das durchschnittliche Überleben betrug im Kollektiv 2 82,7 Monate bei R0; 28,3 Monate bei R2 und im Kollektiv 1 72,8 Monate bei R0 und 33,5 Monate bei R2.

Im Kollektiv 2 entwickelten 29,6% der Patientinnen Rezidive: 48,6 % platinsensibel, das mediane Alter bei Auftritt des Rezidivs betrug 62 Jahre, das mediane Zeitintervall zwischen ED und Rezidiv betrug 14 Monate. 78,4 % der Patientinnen mit Rezidiv sind gestorben, bei durchschnittlicher Überlebenszeit nach dem Rezidiv von 27 Monaten.

Im Kollektiv 1 zeigten 50% der Patientinnen Rezidive: 58,3% platinsensibel, das mediane Alter beim Auftritt des Rezidivs betrug 57 Jahre, das mediane Zeitintervall zwischen ED und Rezidiv betrug 25 Monate. Bis auf eine Patientin ist das Rezidiv stets vor der ZNS-Metastase detektiert worden. Das mediane Zeitintervall zwischen dem Rezidiv und der ZNS-Metastase betrug 11 Monate. 58,3% der Patientinnen mit Rezidiv sind gestorben. Die Überlebenszeit nach Rezidiv betrug im Durchschnitt 44,7 Monate.

Eine extrakranielle Fernmetastase wurde bei 55,2% der Patientinnen des Kollektivs 2 vs. bei 91,7% (Kollektiv 1) festgestellt. Das mediane Zeitintervall zwischen ED des Ovarialkarzinoms und der extrakraniellen Fernmetastase betrug im Median 5 Monate bei Kollektiv 2 vs. 22 Monate bei Kollektiv 1.

Das mediane Alter bei Auftritt der ZNS-Metastasierung lag bei 60 Jahren, das Zeitintervall zwischen ED des Ovarialkarzinoms und der ZNS-Metastasierung lag im Median bei 29 Monaten. Die mediane Überlebenszeit nach der ZNS-Metastase betrug 3 Monate. Bis auf eine Patientin wurden die extrakraniellen Filiae vor der ZNS-Metastase beobachtet. Das mediane Zeitintervall zwischen den extrakraniellen Filiae und der ZNS-Metastase betrug 23 Monate. Es zeigte sich, dass das Fehlen von extrakraniellen Fernmetastasen bei ED des OC mit einer verzögerten Manifestation von ZNS-Metastasen (48 Monate vs. 23 Monate im Median) korreliert ist. Die Überlebenszeit nach ED betrug im Median 37 Monate (Kollektiv 2) vs. 53 Monate (Kollektiv 1).

Ein FIGO Stadium I-II und ein optimaler Resektionsstatus ($R < 1\text{cm}$) sind mit einem signifikanten Überlebensvorteil in Kollektiv 1 und 2 assoziiert. Das Fehlen einer extrakraniellen Metastasierung ist nur bei Kollektiv 2 mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden, nicht bei Kollektiv 1. Das Vorhandensein eines Rezidivs zeigte keinen Überlebensnachteil in den Kollektiven 1 und 2. Ein Überlebensvorteil anhand des Gradings wurde bei Kollektiv 2, nicht bei Kollektiv 1 festgestellt. Alle unsere Patientinnen in Kollektiv 1 zeigten G2 oder G3.

2 Experimenteller Teil:

Im experimentellen Teil wurde die HER1-4 -Expression im Primarius ($n=8$) und in der ZNS-Metastase ($n=15$) bei insgesamt 16 Patientinnen immunhistochemisch untersucht. Neben der grundsätzlichen Expressivität einzelner Rezeptoren bei Ovarialkarzinomen zielte die Untersuchung insbesondere auf mögliche Unterschiede der Expressivität zwischen Primarius und ZNS-Metastase ab.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich bei der Expressivität von HER signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Rezeptorklassen. Während HER2 sowohl beim Primarius als auch bei der ZNS-Metastase negativ war (0%), zeigte sich bei HER1 eine ausgeprägte Heterogenität zwischen Primarius (14,3%) und ZNS-Metastase (85,7%). Eine leichte Heterogenität zeigt sich auch bei der HER3 Expression zwischen Primarius (42,6%) und ZNS-Metastase (62,5%). Die Expressivität von HER4 war demgegenüber in Primarius und ZNS-Metastase jeweils gleich ausgeprägt und lag bei 28,6% für HER4. Im Kollektiv 3 wurde eine Überexpression von HER4 in der ZNS-Metastase nur beobachtet, wenn auch eine Überexpression im Primarius festgestellt wurde.

Aufgrund der limitierten Zahl der in die Studie eingeschlossener Patientinnen und der bis dato stark begrenzten Datenlage, bleiben weitere Studien zur HER1-4 Expressivität bei Ovarialkarzinomen und ZNS-Metastasen wünschenswert.

VI Literaturverzeichnis:

Ahmed, Ahmed Ashour; Etemadmoghadam, Dariush; Temple, Jillian; Lynch, Andy G.; Riad, Mohamed; Sharma, Raghwa et al. (2010): Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. In: *The Journal of pathology* 221 (1), S. 49–56. DOI: 10.1002/path.2696.

Al-Hussaini, M.; Stockman, A.; Foster, H.; McCluggage, W. G. (2004): WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. In: *Histopathology* 44 (2), S. 109–115. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01787.x.

Armbruster, Shannon; Coleman, Robert L.; Rauh-Hain, Jose Alejandro (2018): Management and Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. In: *Hematology/oncology clinics of North America* 32 (6), S. 965–982. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.005.

Arteaga, Carlos L.; Sliwkowski, Mark X.; Osborne, C. Kent; Perez, Edith A.; Puglisi, Fabio; Gianni, Luca (2011): Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. In: *Nature reviews. Clinical oncology* 9 (1), S. 16–32. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.177.

Bárcena, Carmen; Oliva, Esther (2011): WT1 expression in the female genital tract. In: *Advances in anatomic pathology* 18 (6), S. 454–465. DOI: 10.1097/PAP.0b013e318234aaed.

Bast, R. C.; Feeney, M.; Lazarus, H.; Nadler, L. M.; Colvin, R. B.; Knapp, R. C. (1981): Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. In: *The Journal of clinical investigation* 68 (5), S. 1331–1337. DOI: 10.1172/jci110380.

Beral, V.; Doll, R.; Hermon, C.; Peto, R.; Reeves, G. (2008): Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. In: *The Lancet* 371 (9609), S. 303–314. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.

Beral, Valerie (2007): Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. In: *The Lancet* 369 (9574), S. 1703–1710. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60534-0.

Biggs, Wendy S.; Marks, Sarah Tully (2016): Diagnosis and Management of Adnexal Masses. In: *American family physician* 93 (8), S. 676–681.

Bristow, Robert E.; Eisenhauer, Eric L.; Santillan, Antonio; Chi, Dennis S. (2007): Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of

neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. In: *Gynecologic oncology* 104 (2), S. 480–490. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.11.002.

Bryant, Andrew; Hiu, Shaun; Kunonga, Patience T.; Gajjar, Ketankumar; Craig, Dawn; Vale, Luke et al. (2022): Impact of residual disease as a prognostic factor for survival in women with advanced epithelial ovarian cancer after primary surgery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 9 (9), CD015048. DOI: 10.1002/14651858.CD015048.pub2.

Cannioto, Rikki; LaMonte, Michael J.; Risch, Harvey A.; Hong, Chi-Chen; Sucheston-Campbell, Lara E.; Eng, Kevin H. et al. (2016): Chronic Recreational Physical Inactivity and Epithelial Ovarian Cancer Risk: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 25 (7), S. 1114–1124. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1330.

Cetin, I.; Cozzi, V.; Antonazzo, P. (2008): Infertility as a cancer risk factor - a review. In: *Placenta* 29 Suppl B, S. 169–177. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.08.007.

Chuman, Yoshiko; Bergman, Ann-Charlotte; Ueno, Takayuki; Saito, Shin'ichi; Sakaguchi, Kazuyasu; Alaiya, Ayodele A. et al. (1999): Napsin A, a member of the aspartic protease family, is abundantly expressed in normal lung and kidney tissue and is expressed in lung adenocarcinomas. In: *FEBS letters* 462 (1-2), S. 129–134. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)01493-3.

Cibula, D.; Widschwendter, M.; Májek, O.; Dusek, L. (2011): Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. In: *Human reproduction update* 17 (1), S. 55–67. DOI: 10.1093/humupd/dmq030.

Citri, A. (2003): The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3. In: *Experimental Cell Research* 284 (1), S. 54–65. DOI: 10.1016/S0014-4827(02)00101-5.

Costello, Meredith C.; Venigalla, Greeshma; Merenzon, Martín A.; Bhatia, Shovan; Morell, Alexis A.; Daggubati, Lekhaj et al. (2023): Surgical management of brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review and case series. In: *Neurosurgical focus* 55 (2), E12. DOI: 10.3171/2023.5.FOCUS23115.

Ding, Li; Getz, Gad; Wheeler, David A.; Mardis, Elaine R.; McLellan, Michael D.; Cibulskis, Kristian et al. (2008): Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. In: *Nature* 455 (7216), S. 1069–1075. DOI: 10.1038/nature07423.

Dochez, Vincent; Caillon, Hélène; Vaucel, Edouard; Dimet, Jérôme; Winer, Norbert; Ducarme, Guillaume (2019): Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. In: *Journal of ovarian research* 12 (1), S. 28. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.

Doubeni, Chyke A.; Doubeni, Anna R.; Myers, Allison E. (2016): Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. In: *American family physician* 93 (11), S. 937–944.

Du Bois, Andreas; Reuss, Alexander; Pujade-Lauraine, Eric; Harter, Philipp; Ray-Coquard, Isabelle; Pfisterer, Jacobus (2009): Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively

randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). In: *Cancer* 115 (6), S. 1234–1244. DOI: 10.1002/cncr.24149.

Ebell, Mark H.; Culp, MaryBeth B.; Radke, Taylor J. (2016): A Systematic Review of Symptoms for the Diagnosis of Ovarian Cancer. In: *American journal of preventive medicine* 50 (3), S. 384–394. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.09.023.

Esparís-Ogando, Azucena; Montero, Juan Carlos; Arribas, Joaquín; Ocaña, Alberto; Pandiella, Atanasio (2016): Targeting the EGF/HER Ligand-Receptor System in Cancer. In: *Current pharmaceutical design* 22 (39), S. 5887–5898. DOI: 10.2174/1381612822666160715132233.

Fabregas, Jesus C.; Ramnarain, Brian; George, Thomas J. (2022): Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022. In: *Clinical Colorectal Cancer* 21 (3), S. 198–203. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.

Fagotti, Anna; Ferrandina, Maria Gabriella; Vizzielli, Giuseppe; Pasciuto, Tina; Fanfani, Francesco; Gallotta, Valerio et al. (2020): Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 30 (11), S. 1657–1664. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640.

Finch, Amy P. M.; Lubinski, Jan; Møller, Pål; Singer, Christian F.; Karlan, Beth; Senter, Leigha et al. (2014): Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (15), S. 1547–1553. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2820.

Gadducci, A.; Sartori, E.; Maggino, T.; Zola, P.; Landoni, F.; Fanucchi, A. et al. (1997): Analysis of failures in patients with stage I ovarian cancer: an Italian multicenter study. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 7 (6), S. 445–450. DOI: 10.1046/j.1525-1438.1997.09742.x.

Gala, Kinisha; Chandarlapaty, Sarat (2014): Molecular pathways: HER3 targeted therapy. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20 (6), S. 1410–1416. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1549.

Gan, Hui K.; Kaye, Andrew H.; Luwor, Rodney B. (2009): The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 16 (6), S. 748–754. DOI: 10.1016/j.jocn.2008.12.005.

Geisler, J. P.; Geisler, H. E. (1995): Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. In: *Gynecologic oncology* 57 (2), S. 246–249. DOI: 10.1006/gyno.1995.1134.

Ghidhaoui A, Staebler A, Schittenhelm J, Bachmann C, EP855 Metachronous brain metastases in ovarian cancer, *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019;29:A465-A466.

Ghidhaoui A, Staebler A, Schittenhelm J, Bachmann C, E190 Metachronous brain metastases in ovarian cancer: analysis of Her1-4, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2020;80(10), DOI: 10.1055/s-0040-1718138

Gilbertson, R.; Hernan, R.; Pietsch, T.; Pinto, L.; Scotting, P.; Allibone, R. et al. (2001): Novel ERBB4 juxtamembrane splice variants are frequently expressed in childhood medulloblastoma. In: *Genes, chromosomes & cancer* 31 (3), S. 288–294. DOI: 10.1002/gcc.1146.

Gilmour, L. M.; Macleod, K. G.; McCaig, A.; Gullick, W. J.; Smyth, J. F.; Langdon, S. P. (2001): Expression of erbB-4/HER-4 growth factor receptor isoforms in ovarian cancer. In: *Cancer research* 61 (5), S. 2169–2176.

Harris, Raymond C.; Chung, Eunkyung; Coffey, Robert J. (2003): EGF receptor ligands. In: *Experimental Cell Research* 284 (1), S. 2–13. DOI: 10.1016/s0014-4827(02)00105-2.

Hellström, Ingegerd; Raycraft, John; Hayden-Ledbetter, Martha; Ledbetter, Jeffrey A.; Schummer, Michèle; McIntosh, Martin et al. (2003): The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. In: *Cancer research* 63 (13), S. 3695–3700.

Henderson, Jillian T.; Webber, Elizabeth M.; Sawaya, George F. (2018): Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. In: *JAMA* 319 (6), S. 595–606. DOI: 10.1001/jama.2017.21421.

Holbro, T. (2003): The ErbB receptors and their role in cancer progression. In: *Experimental Cell Research* 284 (1), S. 99–110. DOI: 10.1016/S0014-4827(02)00099-X.

Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Online verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf, zuletzt geprüft am 06.11.2020.

Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren, zuletzt geprüft am 11.01.2021.

Hrsg.: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Maligne Ovarialtumoren. Online verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_4/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_4.0.pdf, zuletzt geprüft am 06.11.2020.

Hsieh, Shu-Feng; Lau, Hei-Yu; Wu, Hua-Hsi; Hsu, Heng-Cheng; Twu, Nae-Fang; Cheng, Wen-Fang (2019): Prognostic Factors of Early Stage Epithelial Ovarian Carcinoma. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (4), S. 637. DOI: 10.3390/ijerph16040637.

Jaiswal, Bijay S.; Kljavin, Noelyn M.; Stawiski, Eric W.; Chan, Emily; Parikh, Chaitali; Durinck, Steffen et al. (2013): Oncogenic ERBB3 mutations in human cancers. In: *Cancer cell* 23 (5), S. 603–617. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.012.

Jemal, Ahmedin; Siegel, Rebecca; Ward, Elizabeth; Hao, Yongping; Xu, Jiaquan; Murray, Taylor; Thun, Michael J. (2008): Cancer statistics, 2008. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 58 (2), S. 71–96. DOI: 10.3322/CA.2007.0010.

- Jordan, Susan J.; Green, Adèle C.; Whiteman, David C.; Moore, Suzanne P.; Bain, Christopher J.; Gertig, Dorota M.; Webb, Penelope M. (2008): Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. In: *International journal of cancer* 122 (7), S. 1598–1603. DOI: 10.1002/ijc.23287.
- Kamal, Rasha; Hamed, Soha; Mansour, Sahar; Mounir, Yasmine; Abdel Sallam, Sahar (2018): Ovarian cancer screening-ultrasound; impact on ovarian cancer mortality. In: *The British journal of radiology* 91 (1090), S. 20170571. DOI: 10.1259/bjr.20170571.
- Kuchenbaecker, Karoline B.; Hopper, John L.; Barnes, Daniel R.; Phillips, Kelly-Anne; Mooij, Thea M.; Roos-Blom, Marie-José et al. (2017): Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. In: *JAMA* 317 (23), S. 2402–2416. DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
- Kurman, Robert J.; Shih, Ie-Ming (2016): The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. In: *The American journal of pathology* 186 (4), S. 733–747. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
- Lafky, Jacqueline M.; Wilken, Jason A.; Baron, Andre T.; Maihle, Nita J. (2008): Clinical implications of the ErbB/epidermal growth factor (EGF) receptor family and its ligands in ovarian cancer. In: *Biochimica et biophysica acta* 1785 (2), S. 232–265. DOI: 10.1016/j.bbcan.2008.01.001.
- Laury, Anna R.; Perets, Ruth; Piao, Huiying; Krane, Jeffrey F.; Barletta, Justine A.; French, Christopher et al. (2011): A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. In: *The American journal of surgical pathology* 35 (6), S. 816–826. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318216c112.
- Luo, Hui; Xu, Xiaohui; Ye, Miaomiao; Sheng, Bo; Zhu, Xueqiong (2018): The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. In: *PLoS one* 13 (1), e0191972. DOI: 10.1371/journal.pone.0191972.
- Lurie, Galina; Thompson, Pamela; McDuffie, Katharine E.; Carney, Michael E.; Terada, Keith Y.; Goodman, Marc T. (2007): Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. In: *Obstetrics and gynecology* 109 (3), S. 597–607. DOI: 10.1097/01.AOG.0000255664.48970.e6.
- Lynch, H. T.; Watson, P.; Lynch, J. F.; Conway, T. A.; Fili, M. (1993): Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. In: *Cancer* 71 (2 Suppl), S. 573–581. DOI: 10.1002/cncr.2820710213.
- Maheswaran, S.; Park, S.; Bernard, A.; Morris, J. F.; Rauscher, F. J.; Hill, D. E.; Haber, D. A. (1993): Physical and functional interaction between WT1 and p53 proteins. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (11), S. 5100–5104.
- Makrigiannakis, A.; Amin, K.; Coukos, G.; Tilly, J. L.; Coutifaris, C. (2000): Regulated expression and potential roles of p53 and Wilms' tumor suppressor gene (WT1) during follicular development in the human ovary. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85 (1), S. 449–459. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6246.

Malandar, S.; Ridderheim, M.; Måsbäck, A.; Loman, N.; Kristoffersson, U.; Olsson, H. et al. (2004): One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 40 (3), S. 422–428. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.09.016.

Mansouri, Ahmed; Hallonet, Marc; Gruss, Peter (1996): Pax genes and their roles in cell differentiation and development. In: *Current Opinion in Cell Biology* 8 (6), S. 851–857. DOI: 10.1016/S0955-0674(96)80087-1.

Marchetti, Claudia; Felice, Francesca de; Palaia, Innocenza; Perniola, Giorgia; Musella, Angela; Musio, Daniela et al. (2014): Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. In: *BMC women's health* 14, S. 150. DOI: 10.1186/s12905-014-0150-5.

Mathieu, K. B.; Bedi, D. G.; Thrower, S. L.; Qayyum, A.; Bast, R. C. (2018): Screening for ovarian cancer: imaging challenges and opportunities for improvement. In: *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 51 (3), S. 293–303. DOI: 10.1002/uog.17557.

McMeekin, D. S.; Kamelle, S. A.; Vasilev, S. A.; Tillmanns, T. D.; Gould, N. S.; Scribner, D. R. et al. (2001): Ovarian cancer metastatic to the brain: what is the optimal management? In: *Journal of surgical oncology* 78 (3), 194-200; discussion 200-1. DOI: 10.1002/jso.1149.

Meindl, Alfons; Ditsch, Nina; Kast, Karin; Rhiem, Kerstin; Schmutzler, Rita K. (2011): Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (19), S. 323–330. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0323.

Meyer, J. I.; Kennedy, A. W.; Friedman, R.; Ayoub, A.; Zepp, R. C. (1995): Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. In: *AJR. American journal of roentgenology* 165 (4), S. 875–878. DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676985.

Mhaweck-Fauceglia, Paulette; Wang, Dan; Menesses, Teodulo; Chandavarkar, Uma; Ough, Faith; Lin, Yvonne; Liu, Song (2012): Pax-8 is a reliable marker in making the diagnosis in advanced stage epithelial ovarian carcinoma and primary peritoneal carcinoma for neoadjuvant chemotherapy on cell block and biopsy specimens. In: *Histopathology* 60 (6), S. 1019–1020. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04172.x.

Nam, Eun Ji; Yun, Mi Jin; Oh, Young Taik; Kim, Jae Wook; Kim, Jae Hoon; Kim, Sunghoon et al. (2010): Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. In: *Gynecologic oncology* 116 (3), S. 389–394. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.059.

Nebgen, Denise R.; Lu, Karen H.; Bast, Robert C. (2019): Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. In: *Current oncology reports* 21 (8), S. 75. DOI: 10.1007/s11912-019-0816-0.

Nonaka, Daisuke; Chiriboga, Luis; Soslow, Robert A. (2008): Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. In: *The*

American journal of surgical pathology 32 (10), S. 1566–1571. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31816d71ad.

Outwater, E. K.; Dunton, C. J. (1995): Imaging of the ovary and adnexa: clinical issues and applications of MR imaging. In: *Radiology* 194 (1), S. 1–18. DOI: 10.1148/radiology.194.1.7997533.

Ouyang, Weixiang; Xu, Linjuan; Huang, Zaiju; Guo, Jianfeng; Cai, Jing; Gao, Xuejiao; Wang, Zehua (2015): Role of HER family members in predicting prognoses in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. In: *Tumori* 101 (6), S. 595–602. DOI: 10.5301/tj.5000343.

Pakneshan, Shabnam; Safarpour, Damoun; Tavassoli, Fattaneh; Jabbari, Bahman (2014): Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review. In: *Journal of neuro-oncology* 119 (1), S. 1–6. DOI: 10.1007/s11060-014-1447-9.

Pelletier, J.; Schalling, M.; Buckler, A. J.; Rogers, A.; Haber, D. A.; Housman, D. (1991): Expression of the Wilms' tumor gene WT1 in the murine urogenital system. In: *Genes & development* 5 (8), S. 1345–1356. DOI: 10.1101/gad.5.8.1345.

Peters, H.; Wilm, B.; Sakai, N.; Imai, K.; Maas, R.; Balling, R. (1999): Pax1 and Pax9 synergistically regulate vertebral column development. In: *Development* 126 (23), S. 5399–5408. DOI: 10.1242/dev.126.23.5399.

Pietzner, Klaus; Oskay-Oezcelik, Guelten; El Khalfaoui, Khalid; Boehmer, Dirk; Lichtenegger, Werner; Sehouli, Jalid (2009): Brain metastases from epithelial ovarian cancer: overview and optimal management. In: *Anticancer research* 29 (7), S. 2793–2798.

Prat, Jaime (2017): Pathology of borderline and invasive cancers. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 41, S. 15–30. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.007.

Prickett, Todd D.; Agrawal, Neena S.; Wei, Xiaomu; Yates, Kristin E.; Lin, Jimmy C.; Wunderlich, John et al. (2009): Analysis of the Tyrosine Kinome in Melanoma Reveals Recurrent Mutations in ERBB4. In: *Nature genetics* 41 (10), S. 1127–1132. DOI: 10.1038/ng.438.

Pritchard-Jones, K.; Fleming, S.; Davidson, D.; Bickmore, W.; Porteous, D.; Gosden, C. et al. (1990): The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. In: *Nature* 346 (6280), S. 194–197. DOI: 10.1038/346194a0.

Ratner, Elena; Bala, Mohan; Louie-Gao, Melinda; Aydin, Ebru; Hazard, Sebastien; Brastianos, Priscilla K. (2019): Increased risk of brain metastases in ovarian cancer patients with BRCA mutations. In: *Gynecologic oncology*, S. 568–573. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.004.

Rekhi, Bharat; Deodhar, Kedar K.; Menon, Santosh; Maheshwari, Amita; Bajpai, Jyoti; Ghosh, Jaya et al. (2018): Napsin A and WT 1 are useful immunohistochemical markers for differentiating clear cell carcinoma ovary from high-grade serous carcinoma. In: *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 126 (1), S. 45–55. DOI: 10.1111/apm.12784.

Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland | 2015/2016, 12.Ausgabe 2019. Online verfügbar unter https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 03.11.2020.

Robson, Ewan J. D.; He, Shu-Jie; Eccles, Michael R. (2006): A PANorama of PAX genes in cancer and development. In: *Nature reviews. Cancer* 6 (1), S. 52–62. DOI: 10.1038/nrc1778.

Roett, Michelle A.; Evans, Patricia (2009): Ovarian cancer: an overview. In: *American family physician* 80 (6), S. 609–616.

SEER (2023): Cancer of the Ovary - Cancer Stat Facts. Online verfügbar unter <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>, zuletzt aktualisiert am 19.04.2023, zuletzt geprüft am 27.09.2023.

Sevelda, P.; Vavra, N.; Schemper, M.; Salzer, H. (1990): Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. In: *Cancer* 65 (10), S. 2349–2352. DOI: 10.1002/1097-0142(19900515)65:10<2349::aid-cnrcr2820651031>3.0.co;2-#.

Sharma, Sreenath V.; Bell, Daphne W.; Settleman, Jeffrey; Haber, Daniel A. (2007): Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. In: *Nature reviews. Cancer* 7 (3), S. 169–181. DOI: 10.1038/nrc2088.

Sheng, Qing; Liu, Xinggong; Fleming, Eleanor; Yuan, Karen; Piao, Huiying; Chen, Jinyun et al. (2010): An activated ErbB3/NRG1 autocrine loop supports in vivo proliferation in ovarian cancer cells. In: *Cancer cell* 17 (3), S. 298–310. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.047.

Shih, Ie-Ming; Kurman, Robert J. (2004): Ovarian Tumorigenesis. In: *The American journal of pathology* 164 (5), S. 1511–1518. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63708-x.

Simmons, Archana R.; Fourkala, Evangelia Ourania; Gentry-Maharaj, Aleksandra; Ryan, Andy; Sutton, Margie N.; Baggerly, Keith et al. (2019): Complementary Longitudinal Serum Biomarkers to CA125 for Early Detection of Ovarian Cancer. In: *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)* 12 (6), S. 391–400. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0377.

Siwak, Doris R.; Carey, Mark; Hennessy, Bryan T.; Nguyen, Catherine T.; McGahren Murray, Mollianne J.; Nolden, Laura; Mills, Gordon B. (2010): Targeting the epidermal growth factor receptor in epithelial ovarian cancer: current knowledge and future challenges. In: *Journal of oncology* 2010, S. 568938. DOI: 10.1155/2010/568938.

Slamon, D. J.; Clark, G. M.; Wong, S. G.; Levin, W. J.; Ullrich, A.; McGuire, W. L. (1987): Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. In: *Science (New York, N.Y.)* 235 (4785), S. 177–182. DOI: 10.1126/science.3798106.

Slamon, Dennis; Eiermann, Wolfgang; Robert, Nicholas; Pienkowski, Tadeusz; Martin, Miguel; Press, Michael et al. (2011): Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. In: *The New England journal of medicine* 365 (14), S. 1273–1283. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383.

- Tanner, Berno; Hasenclever, Dirk; Stern, Katja; Schormann, Wiebke; Bezler, Martin; Hermes, Matthias et al. (2006): ErbB-3 predicts survival in ovarian cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 24 (26), S. 4317–4323. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8397.
- Tanner, M.; Hollmén, M.; Junttila, T. T.; Kapanen, A. I.; Tommola, S.; Soini, Y. et al. (2005): Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 16 (2), S. 273–278. DOI: 10.1093/annonc/mdi064.
- Tate, Shinichi; Nishikimi, Kyoko; Matsuoka, Ayumu; Otsuka, Satoyo; Shozu, Makio (2022): Bevacizumab-based Salvage Chemotherapy Improves Survival Outcomes for Patients With Brain Metastasis from Ovarian Cancer. In: *Anticancer research* 42 (5), S. 2637–2644. DOI: 10.21873/anticancer.15741.
- Tatnell, Peter J.; Powell, David J.; Hill, Jeffrey; Smith, Trudi S.; Tew, David G.; Kay, John (1998): Napsins: new human aspartic proteinases. In: *FEBS letters* 441 (1), S. 43–48. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01522-1.
- Tian, W.; Zhou, Y.; Wu, M.; Yao, Y.; Deng, Y. (2019): Ovarian metastasis from breast cancer: a comprehensive review. In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 21 (7), S. 819–827. DOI: 10.1007/s12094-018-02007-5.
- Tomasich, Erwin; Steindl, Ariane; Paiato, Christina; Hatzioannou, Teresa; Kleinberger, Markus; Berchtold, Luzia et al. (2023): Frequent Overexpression of HER3 in Brain Metastases from Breast and Lung Cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 29 (16), S. 3225–3236. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0020.
- Toss, Angela; Tomasello, Chiara; Razzaboni, Elisabetta; Contu, Giannina; Grandi, Giovanni; Cagnacci, Angelo et al. (2015): Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. In: *BioMed research international* 2015, S. 341723. DOI: 10.1155/2015/341723.
- Tuefferd, Marianne; Couturier, Jérôme; Penault-Llorca, Françoise; Vincent-Salomon, Anne; Broët, Philippe; Guastalla, Jean-Paul et al. (2007): HER2 status in ovarian carcinomas: a multicenter GINECO study of 320 patients. In: *PloS one* 2 (11), e1138. DOI: 10.1371/journal.pone.0001138.
- van der Burg, M. E.; Lammes, F. B.; Verweij, J. (1992): CA 125 in ovarian cancer. In: *The Netherlands journal of medicine* 40 (1-2), S. 36–51.
- Vercellini, Paolo; Viganò, Paola; Buggio, Laura; Makieva, Sofia; Scarfone, Giovanna; Cribiù, Fulvia Milena et al. (2018): Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 51, S. 151–168. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.017.
- Webb, Penelope M.; Jordan, Susan J. (2017): Epidemiology of epithelial ovarian cancer. In: *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 41, S. 3–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006.

Weidemann, Sören; Böhle, Jan Lukas; Contreras, Hendrina; Luebke, Andreas M.; Kluth, Martina; Büscheck, Franziska et al. (2021): Napsin A Expression in Human Tumors and Normal Tissues. In: *Pathology and Oncology Research* 27, S. 613099. DOI: 10.3389/pore.2021.613099.

Wilken, Jason A.; Badri, Tayf; Cross, Sarah; Raji, Rhoda; Santin, Alessandro D.; Schwartz, Peter et al. (2012): EGFR/HER-targeted therapeutics in ovarian cancer. In: *Future medicinal chemistry* 4 (4), S. 447–469. DOI: 10.4155/fmc.12.11.

Wilm, B.; Dahl, E.; Peters, H.; Balling, R.; Imai, K. (1998): Targeted disruption of Pax1 defines its null phenotype and proves haploinsufficiency. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (15), S. 8692–8697. DOI: 10.1073/pnas.95.15.8692.

Wolff, Antonio C.; Hammond, M. Elizabeth H.; Hicks, David G.; Dowsett, Mitch; McShane, Lisa M.; Allison, Kimberly H. et al. (2013): Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (31), S. 3997–4013. DOI: 10.1200/JCO.2013.50.9984.

Wu, Jianghua; Zhang, Yanhui; Ding, Tingting; Cheng, Runfen; Gong, Wenchen; Guo, Yuhong et al. (2020): Napsin A Expression in Subtypes of Thyroid Tumors: Comparison with Lung Adenocarcinomas. In: *Endocrine pathology* 31 (1), S. 39–45. DOI: 10.1007/s12022-019-09600-6.

Wu, Yun; Zhong, Ruiqi; Ma, Fei (2023): HER2-low breast cancer: Novel detections and treatment advances. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 181, S. 103883. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103883.

Xu, Bin; Abourbih, Samuel; Sircar, Kanishka; Kassouf, Wassim; Aprikian, Armen; Tanguay, Simon; Brimo, Fadi (2014): Diagnostic and prognostic role of immunohistochemical expression of napsin-A aspartic peptidase in clear cell and papillary renal cell carcinoma: a study including 233 primary and metastatic cases. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 22 (3), S. 206–212. DOI: 10.1097/PAI.0b013e31828ef24e.

Yamashita, Yoriko; Nagasaka, Tetsuro; Naiki-Ito, Aya; Sato, Shinya; Suzuki, Shugo; Toyokuni, Shinya et al. (2015): Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 28 (1), S. 111–117. DOI: 10.1038/modpathol.2014.61.

Yang, Shi-Ping; Chen, Jian-Xian; Xu, Jing-Ying; Lei, Jian; Wu, San-Gang; Zhou, Juan (2022): The prognostic effect of residual tumor for advanced epithelial ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery. In: *Cancer Medicine* 11 (14), S. 2836–2845. DOI: 10.1002/cam4.4642.

Yang, Wei-Lei; Gentry-Maharaj, Aleksandra; Simmons, Archana; Ryan, Andy; Fourkala, Evangelia Ourania; Lu, Zhen et al. (2017): Elevation of TP53 Autoantibody Before CA125 in Preclinical Invasive Epithelial Ovarian Cancer. In: *Clinical cancer research : an official*

journal of the American Association for Cancer Research 23 (19), S. 5912–5922. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0284.

Yarden, Y.; Sliwkowski, M. X. (2001): Untangling the ErbB signalling network. In: *Nature reviews. Molecular cell biology* 2 (2), S. 127–137. DOI: 10.1038/35052073.

Yarden, Yosef; Pines, Gur (2012): The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. In: *Nature reviews. Cancer* 12 (8), S. 553–563. DOI: 10.1038/nrc3309.

Yeung, Tsz-Lun; Leung, Cecilia S.; Yip, Kay-Pong; Au Yeung, Chi Lam; Wong, Stephen T. C.; Mok, Samuel C. (2015): Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A Review in the Theme: Cell and Molecular Processes in Cancer Metastasis. In: *American journal of physiology. Cell physiology* 309 (7), C444-56. DOI: 10.1152/ajpcell.00188.2015.

Zimmer, Alexandra S.; van Swearingen, Amanda E. D.; Anders, Carey K. (2022): HER2-positive breast cancer brain metastasis: A new and exciting landscape. In: *Cancer reports (Hoboken, N.J.)* 5 (4), e1274. DOI: 10.1002/cnr2.1274.

VII Erklärungen zum Eigenanteil:

Die Arbeit wurde innerhalb der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med Cornelia Bachmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. med Cornelia Bachmann, Oberärztin für die Gynäkologie und Geburtshilfe, in Zusammenarbeit mit PD Dr. med Annette Stäbler, Oberärztin für die Pathologie. Sie haben die Arbeit betreut und Frau Dr. Bachmann hat die Erstellung des Manuskripts begleitet.

Sämtliche immunhistochemische Färbungen wurden nach Einarbeitung durch Labormitgliederinnen Frau Karin Greif und Frau Christine Beschorner von mir mit Unterstützung durch Frau Dr. Annette Stäbler durchgeführt und ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung durch Frau PD Dr. Cornelia Bachmann durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Amal Kassai geb. Ghidhaoui

Tübingen,

.....

Datum

.....

Unterschrift

VIII Veröffentlichungen:

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Ghidhaoui A, Staebler A, Schittenhelm J, Bachmann C, EP855 Metachronous brain metastases in ovarian cancer, *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019;29:A465-A466 (ESGO)

Ghidhaoui A, Staebler A, Schittenhelm J, Bachmann C, E190 Metachronous brain metastases in ovarian cancer: analysis of Her1-4, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2020;80(10), DOI: 10.1055/s-0040-1718138 (DGGG)

Manuskript in Bearbeitung

Für das Journal: *International Journal of Molecular Science*

Kassai A, xxxx, Bachmann C

Titel: Epidermal Growth Factor Receptor Heterodimers in Brain Metastases of epithelial ovarian cancer

IX Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den nachstehenden Personen bedanken.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meiner Doktormutter, Frau PD Dr. Cornelia Bachmann, für die Bereitstellung des Themas, die tolle Betreuung der Arbeit, die vielen hilfreichen Gespräche und die stetige Unterstützung.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Annette Staebler für die herzliche Betreuung im Labor und die Unterstützung bei der Auswertung der immunhistochemischen Färbungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Christine Beschorner und Frau Karen Greif für die tatkräftige Unterstützung und ihre hervorragende Arbeit im Labor.

Meinen Eltern, meinen Schwerstern und meine Schwiegereltern danke ich herzlich für die ständige Hilfe, Unterstützung und Motivation. Besonderer Dank gilt meiner Schwiegermutter für ihre Unterstützung und das Korrekturlesen.

Ebenfalls danke ich meinem Mann, Maximilian, für seine unermüdliche Unterstützung und das zur Seite stehen bei der Erstellung der Dissertation.