

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin des
Ernst-von-Bergmann Klinikums Potsdam - Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Thromboembolische Komplikationen nach ZNS-Metastasierung von gynäkologischen
Tumoren: eine retrospektive Analyse am Ernst-von-Bergmann Klinikum Potsdam

Thromboembolism after metastases in the central nervous system of gynecological cancers:
a retrospective analysis in the Ernst-von-Bergmann Klinikum Potsdam

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

Johanna Magdalena Eisenhofer, geb. Hemscheidt

aus Wuppertal

Datum der Promotion: 05.03.2021

Abkürzungsverzeichnis	1
Abstrakt.....	2
Abstract.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1. Thrombosen und Thromboembolien: Pathophysiologie und Klinik.....	4
1.2. Pathologie und Klinik häufiger gynäkologischer Tumorerkrankungen.....	7
1.2.1. Mammakarzinom	7
1.2.2. Vulva-, Vaginal- und Zervixkarzinom	9
1.2.3. Endometriumkarzinom	9
1.2.4. Ovarialkarzinom.....	10
1.3. Thrombosen bei gynäkologischen Tumorerkrankungen	11
1.4. Diagnostik und Therapie (tumorassoziierter) Thrombosen	16
1.5. Ziel der Arbeit.....	17
2. Material und Methoden	18
2.1. Patientinnen	18
2.2. Ethikvotum	18
2.3. Rekrutierung und Einschlusskriterien	18
2.4. Datenerhebung	19
2.5. Statistische Auswertung	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1. Charakteristika der Studienkohorte	21
3.1.1. Alter bei Aufnahme	21
3.1.2. Aufnahmediagnosen und klinische Charakteristika	21
3.1.3. Histopathologische Charakteristika bei Mammakarzinompatientinnen	24
3.1.4. Laborchemische Charakteristika.....	24
3.2. Thromboembolische Komplikationen	28
3.3. Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen sowie laborchemischen Charakteristika und dem Auftreten eines Thrombosegeschehens.....	30
3.3.1. Alter.....	30
3.3.2. Hirnmetastasen.....	31
3.3.3. Laborwerte.....	32
3.3.4. Korrelation von Laborwerten und Metastasen.....	34
3.4. Multivariate Untersuchungen.....	35
4. Diskussion.....	37
4.1. Patientinnen und klinisch-pathologische Charakteristika	37
4.2. Versuch der Identifikation prädiktiver Faktoren für das Auftreten eines Thrombosegeschehens: klinisch-pathologische Charakteristika	40
4.3. Versuch der Identifikation prädiktiver Faktoren für das Auftreten eines Thrombosegeschehens: Laborparameter	41
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	45

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Varianzanalyse
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body mass index
BRCA	Breast Cancer (Onkogen)
CATS	Cancer and thrombosis study
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CTX	Chemotherapie (schema, -ta)
DD	D-Dimere
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
HNPPC	Hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom
HPV	Humanes Papillomvirus
ICD	international classification of disease
IL	Interleukin
INR	international normalized ratio
L	Lymphgefäßinvasion
MR	Magnetresonanztomografie
TEE	transösophageale Echokardiografie
TF	tissue factor
TVT	tiefe Venenthrombose
V	Blutgefäßinvasion
VTE	venöse Thromboembolien
ZNS	Zentralnervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter

Abstrakt

Sowohl aufgrund ihrer Haupterkrankung als auch aufgrund weiterer Morbiditäten und der Behandlungsregimes sind Tumorpatienten gegenüber dem Risiko einer Thrombose oder Embolie besonders exponiert. Dies gilt umso mehr für Patienten mit Fernmetastasen im Zentralnervensystem, jedoch besteht zu möglichen Präventionsansätzen für Thrombosen und Embolien bei dieser Patientengruppe kaum eine Datengrundlage, wobei insbesondere die Berichte für Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren unzureichend sind.

Aufgrund dessen wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchung klinisch-pathologische (Diagnose, Mobilität, Anzahl und Lokalisation der Metastasen) sowie laborchemische Parameter (Quick, Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel, C-reaktives Protein) ausgewertet, um das individuelle Thromboserisiko retrospektiv nachvollziehen zu können.

Insgesamt wurden die Daten von 260 Patientinnen in einem Alter von durchschnittlich 69,2 Jahren ($\pm 11,5$ Jahren) ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass das Thromboserisiko nicht von der Lokalisation der Tumoren abhängig ist. Ebenfalls konnte kein Einfluss der Metastasenanzahl oder -lokalisierung nachgewiesen werden. Gleiches gilt für den Mobilitäts- und neurologischen Status der Patientinnen. Demgegenüber war das Auftreten von Thrombosen statistisch signifikant mit erhöhten Laborparametern für die Thrombozytenanzahl ($p < 0,001$), sowie signifikant mit den Fibrinogenspiegeln ($p=0,023$) assoziiert. Die Multivariate Untersuchung ergab nur noch für die Thrombozytenanzahl eine signifikante Korrelation bei einer Power von 0.98892

Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen in der Subgruppenanalyse (Tumor- und Metastasenlokalisierung) sind weitere Untersuchungen notwendig, um Prädiktoren für das patientenindividuelle Thromboserisiko im Falle gynäkologischer Tumoren mit Fernmetastasen zu identifizieren und zu etablieren.

Abstract

Cancer patients are particularly exposed to the risk of thrombosis or embolism due to both their main disease and other morbidities as well as treatment regimens. This applies especially to patients with distant metastases in the central nervous system, but there is hardly any data on possible prevention approaches for thrombosis and embolism in this patient group, in particular the reports for patients with gynecological cancers being inadequate.

As a result in the present study pathologic (diagnosis, mobility, number and location of the metastases) as well as laboratory parameters (Quick, platelet count, fibrinogen level, C-reactive protein) were evaluated retrospectively in order to examine the individual thrombosis risk.

Overall the data from 260 patients with an average age of 69.2 years (\pm 11.5 years) were evaluated. It could be shown that the risk of thrombosis does not depend on the cancer localization. Also no influence of metastasis number or localization could be found. The same applies to the mobility and neurological status of the patients. In contrast, the incidence of thrombosis was statistically significantly associated with increased platelet number laboratory parameters ($p < 0.001$), and significantly with fibrinogen level ($p=0,023$). The multivariate analysis then only showed significance for the correlation with platelet numbers with a power of 0.98892.

In particular due to the low number of cases in the subgroup analysis (cancer and metastasis localization) further investigations are necessary to identify and establish predictors for the patient-specific risk of thrombosis in the case of gynecological cancers with distant metastases.

1. Einleitung

1.1. Thrombosen und Thromboembolien: Pathophysiologie und Klinik

Unter einer Thrombose wird die Verlegung eines (venösen) Gefäßes durch ein Blutgerinnsel verstanden. Die Gerinnung des Blutes ist ein physiologischer Prozess, der zum Beispiel bei der Blutstillung nach Verletzungen oder beim Verschluss von Wunden beziehungsweise der Wundheilung eine entscheidende Rolle spielt (Davie *et al.*, 1991). Während die Gerinnung und damit die Verlangsamung beziehungsweise der Stillstand des Blutflusses in diesen Situationen lebensrettend sein kann, ist die Bildung eines Blutgerinnsels im geschlossenen Blutkreislauf unter Umständen lebensbedrohlich.

Mögliche Ursachen für die Bildung von Thrombosen beschrieb Virchow bereits 1856 (Virchow, 1856; Virchow und Beneke, 1910). So sind drei Faktoren als wesentlich für die Gerinnungsneigung zu beschreiben: Der erste Faktor ist die Zusammensetzung des Blutes. Während Virchow hierunter noch insbesondere hohe Viskosität verstand, ist heute klar, dass der Aktivierungszustand von Gerinnungsfaktoren, die Präsenz gerinnungsfördernder Zytokine und die Anwesenheit weiterer prothrombogener Mediatoren ebenfalls entscheidende Rollen spielen (Bevilacqua und Gimbrone Jr, 1987; Davie *et al.*, 1991; Ikeda *et al.*, 1998; Suharti *et al.*, 2002). Weiterhin ist die Fließgeschwindigkeit des Blutstroms zu nennen; eine Verlangsamung oder Stase fördert ebenfalls die Gerinnung (Wessler, 1962; Campbell *et al.*, 2010). Schließlich spielt auch das Endothel des umgebenden Gefäßes eine wichtige Rolle in der Gerinnungskaskade, da Endothelverletzungen durch Freisetzung subendothelialen Kollagens zur Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade führen können (Bevilacqua und Gimbrone Jr, 1987; Schouten *et al.*, 2008).

Eine schematische Übersicht über den Ablauf der Blutgerinnung nach Aktivierung über den intrinsischen (beispielsweise nach Kontakt mit subendotheliale Kollagen) oder extrinsischen (nach Freisetzung von *tissue factor*, TF) Signalweg sowie mögliche pharmakologische Angriffspunkte zeigt Abb. 1. Die Koagulationskaskade nach extrinsischer Stimulation besteht aus einer Serie von Zymogenkonversionen, die durch den Kontakt von zirkulierenden Koagulationsfaktoren mit TF, einem integralen Typ 1-Membranprotein, ihren Anfang nimmt. TF wirkt als Kofaktor für die Faktor VIII-vermittelte Aktivierung von Faktor X zu Xa. Gemeinsame Endstrecke des intrinsischen

und extrinsischen Signalwegs ist in beiden Fällen die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa, was zur Spaltung von Prothrombin zu Thrombin führt. Thrombin aktiviert dann Fibrinogen zu Fibrin und vernetzte Fibrinfäden bilden das Grundgerüst des entstehenden Thrombus.

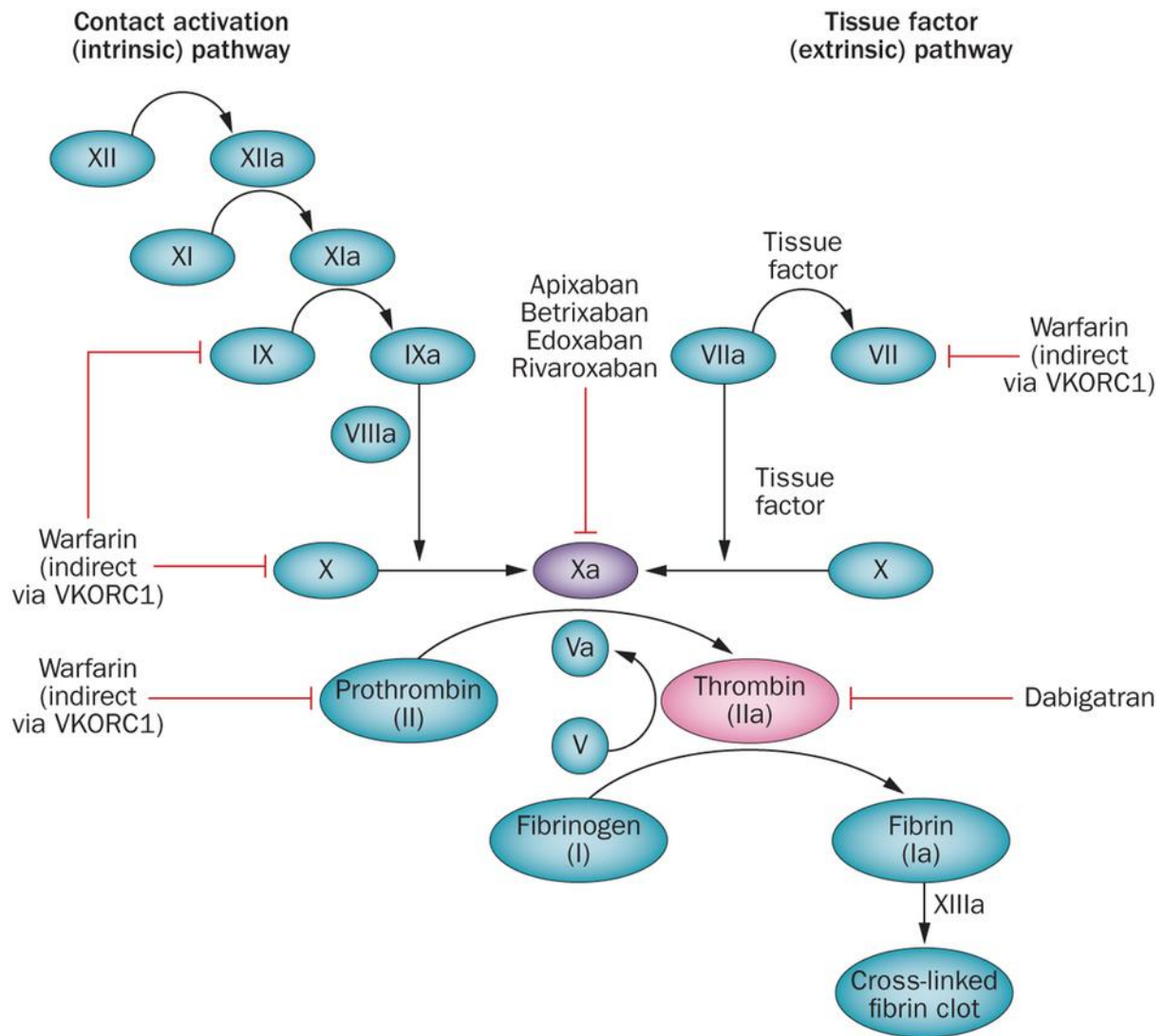


Abb. 1: Intrinsische und extrinsische Aktivierung der Gerinnungskaskade führt über die proteolytische Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin zur Bildung eines Blutgerinnsels (Sabir et al., 2014)

Die Einflüsse auf die Gerinnselbildung, die im Rahmen der Virchow-Trias erstmals beschrieben wurden, bilden so auch die Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose *in vivo*. Bei der Anamnese ist insbesondere das Vorliegen einer venösen Insuffizienz, von Herzinsuffizienz, Übergewicht, Schwangerschaft, von muskulärem

Trauma, Infektionen und längeren Phasen der Immobilisierung zu erfragen (Samama, 2000).

Eine zentrale Bedeutung für die Entstehung von insbesondere tumorassoziierten Thrombosen haben *protease-activated receptors* (PAR). PAR1 ist ein membrangebundener, Protein-G-gekoppelter Rezeptor, der nach Bindung von Thrombin eine N-terminale Exodomäne abspaltet, was eine PAR1-moleküleigene Rezeptordomäne am (neuen) N-Terminus freisetzt (Coughlin, 2005). Somit ist PAR1 ein Peptidrezeptor, der seinen eigenen Liganden in sich trägt, diesen aber erst nach Thrombinbindung freisetzt. Über nachgeschaltete G-Proteine der G12/13, Gq und Gi/z-Familien aktiviert PAR1 intrazelluläre Signalkaskaden. PAR3 ist ebenfalls ein Rezeptor für Thrombin (thrombinspezifische Bindungssequenz), während sich die verwandten Proteine PAR2 und PAR4 in ihrer Ligandenbindungsaffinität unterscheiden. Während PAR2 von Trypsin und Tryptase (nicht aber Thrombin) aktiviert wird, reagiert PAR4 auf Thrombin, wenngleich in ungleich höheren Konzentrationen. Maus-Knock-out-Modelle zeigen, dass PAR4-defiziente Mäuse vor pulmonalen Thromboembolien geschützt sind (Coughlin, 2005). Dasselbe gilt für PAR3-defiziente Mäuse (obwohl hier die erforderlichen Thrombinspiegel weit geringer sein müssten). Es wird vermutet, dass die Ergebnisse auch auf PAR1 übertragbar sind, wofür allerdings noch kein Knock-out-Mausmodell beschrieben wurde. Hier zeigten jedoch Primatenversuche mit PAR1-Antagonisten eine effektive Prävention vor thrombotischen Ereignissen.

Die PARs regulieren im kardiovaskulären System zudem die Thrombozytenfunktion, die endotheliale Permeabilität, die Leukozytenadhäsion und die Stickstoffmonoxidfreisetzung, wodurch sie den Gefäßtonus über die glatte Gefäßwandmuskulatur steuern (Ramachandran *et al.*, 2012). Sie spielen weiterhin eine Rolle bei der Ausbildung atherosklerotischer Plaques. Unter pathologischen Bedingungen (Gefäßverletzung, Tumor) kann die Aktivierung von PAR1 und PAR2 direkt eine Vasokonstriktion verursachen, während in einem intakten Gefäß entweder der relaxierende Effekt des Endothels oder der kontraktile Effekt der Gefäßwandmuskulatur dominiert. Da die Inhibition der PAR1-Aktivierung ausreicht, um im Tiermodell Thrombozytenaggregation und Thrombose zu verhindern, wurde PAR1 als erster potenzieller Angriffspunkt für die Entwicklung pharmakologischer Thrombinrezeptorantagonisten ausgewählt. Hierbei musste das therapeutische

Prinzip auf der Fähigkeit beruhen, Thrombusbildung zu verhindern, ohne gleichzeitig die durch eine Thrombinhemmung hervorgerufene Blutungsneigung auszulösen. Eine Reihe potenter PAR1-Inhibitoren befindet sich derzeit in der Entwicklung. Die PAR1/PAR4-vermittelte Signalaktivität fördert auch die Thrombusstabilität, da anabole Effekte der PAR1-Aktivierung auf Gefäßwandmuskulatur zur Verdickung der Intima und Lumenverengung der Arteriolen führt (Ramachandran *et al.*, 2012). Da im Mikromilieu eines Tumors oder einer Entzündung die Proteasen der Gerinnungskaskade und lokale Trypsine heraufreguliert und aktiv sind, kann eine Rolle zumindest für PAR1 und PAR4 auf die Durchblutung in diesen Regionen angenommen werden.

Unter einer Thromboembolie wird die Verschleppung (Embolisation) eines beispielsweise in den tiefen Beinvenen entstandenen Thrombus in eine vaskuläre Endstrecke, die dadurch verlegt wird, verstanden. Häufigstes Ziel venöser Thromboembolien sind die Lungenarterien, in welche der Thrombus über die venösen Hauptstämme und die rechte Herzkammer verschleppt wird, was bei Verlegung größerer Gefäßstämme unmittelbar lebensbedrohlich sein kann (Walther und Böttiger, 2002; Walther und Böttiger, 2008).

Tiefe Venenthrombosen weisen in der westlichen Welt eine Inzidenz zwischen 1,8/1.000 Personenjahre (im Alter von 65-69 Jahren) und 3,1/1.000 Personenjahre (im Alter zwischen 85 und 89 Jahren) auf. Die Inzidenz der Lungenarterienembolie beträgt 1,3 bis 2,8/1.000 Personenjahre (Kniffin *et al.*, 1994).

1.2. Pathologie und Klinik häufiger gynäkologischer Tumorerkrankungen

1.2.1. Mammakarzinom

Das Karzinom der Brustdrüse (*Glandula Mammaria*) ist der häufigste Tumor des weiblichen Geschlechts. Die Inzidenz betrug im Jahre 2011 114 Fälle/100.000 Einwohnerinnen, die Sterblichkeit 24/100.000 Einwohnerinnen (GEKID, 2014). Den Abfall der altersstandardisierten Mortalitätsrate in den letzten Jahren zeigt Abb. 2. Ein Teil der Erkrankungen ist auf genetische Risikofaktoren zurückzuführen; Mutationen in den Genen *BRCA1/2* erhöhen beispielsweise signifikant das Risiko, an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken. Weitere Risikofaktoren sind Strahlenexposition, Kinderlosigkeit, Adipositas und Hormontherapie, beispielsweise aufgrund von Wechseljahresbeschwerden (Nelson *et al.*, 2012). Histologisch werden

klassischerweise duktale und lobuläre Mammakarzinome unterschieden, die sich in ihrem biologischen Verhalten, der Metastasierungsrate und dem Ansprechen auf Chemotherapie unterscheiden; neuere, molekularbiologische Analysen konnten bis zu fünf biologisch unterschiedliche Subtypen des Mammakarzinoms identifizieren (Prat und Perou, 2011). Zur Früherkennung werden radiologische Untersuchungen im Rahmen des Mammografiescreenings angeboten, deren tatsächlicher Nutzen allerdings umstritten ist (Gøtzsche, 2012; Fuhs *et al.*, 2014).

Bei Nachweis eines Mammakarzinoms wird nach histologischer Sicherung eine rasche operative Therapie angestrebt, um den Tumor vollständig zu entfernen. Gegebenenfalls wird, je nach Tumorausdehnung und biologischen Tumoreigenschaften wie beispielsweise Proliferationsrate, vor oder nach der Operation zusätzlich eine Chemotherapie oder Strahlentherapie durchgeführt. Die Expression von Hormon- oder Wachstumsfaktorrezeptoren auf den Tumorzellen (Östrogen-, Progesteron oder Her2-Rezeptor) ermöglicht zudem eine antihormonelle oder gezielte molekulare Therapie (Fischer und Baum, 2014). Eine metastatische Aussaat des Mammakarzinoms kann jedoch auch nach Ausschöpfung aller Behandlungsoptionen zum Tode führen. Bevorzugte Lokalisationen von Metastasen sind neben den lokoregionären Lymphknoten die Knochen sowie das zentrale Nervensystem (Weiss *et al.*, 2013).

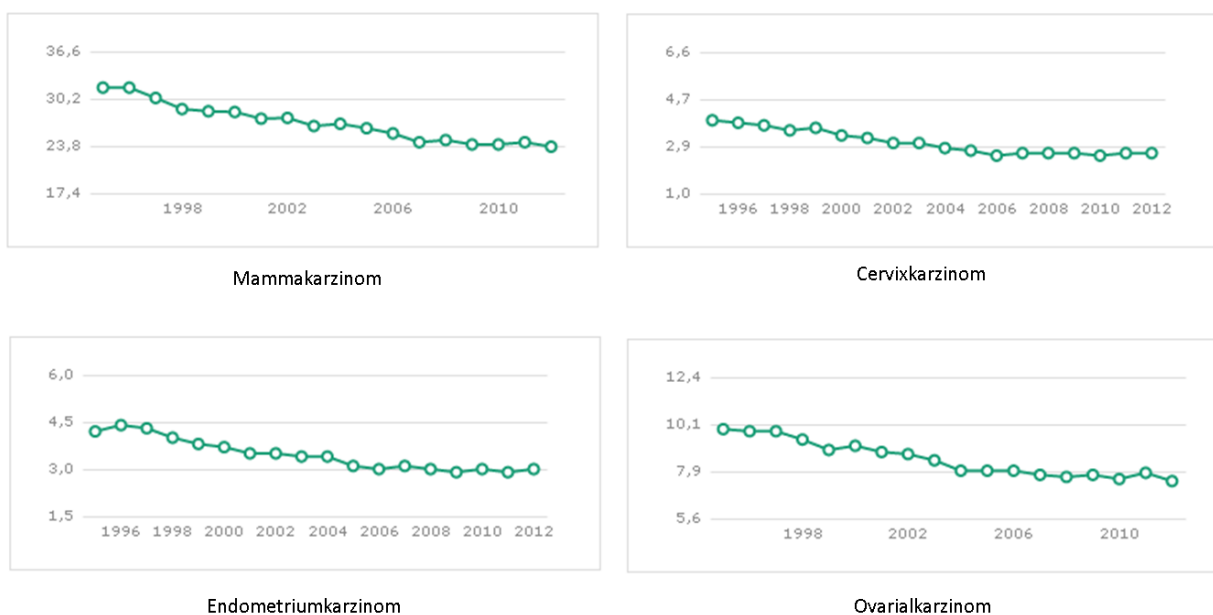


Abb. 2: Sterblichkeitsraten an häufigen gynäkologischen Tumorerkrankungen in Deutschland, 1996-2012 (Datenquelle: GEKID, 2014)

1.2.2. Vulva-, Vaginal- und Zervixkarzinom

Bösartige Tumore der Vulva, der Vagina sowie des Gebärmutterhalses (*Cervix uteri*) gehen in der weit überwiegenden Anzahl der Fälle von der bedeckenden Haut bzw. Schleimhaut aus (Plattenepithelkarzinom). Die Inzidenz des Gebärmutterhalskrebses betrug 2011 in Deutschland 9 Fälle/100.000 Einwohnerinnen, womit dieser Tumor über zehnmal seltener ist als das Mammakarzinom. Die Sterblichkeit betrug 2,6/100.000 Einwohnerinnen (GEKID, 2014).

Wesentlicher gemeinsamer Risikofaktor für alle genitalen Plattenepithelkarzinome ist die Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) der onkogenen Hochrisikogruppen, insbesondere HPV-16 und -18. Für die Entdeckung dieses Zusammenhangs erhielt Harald zur Hausen im Jahre 2008 den Nobelpreis für Medizin (Schwarz *et al.*, 1985; zur Hausen, 1991; zur Hausen, 2009). Die Viren integrieren eigenes genetisches Material in das Genom der Wirtszelle, wodurch proliferationsfördernde Proteine hergestellt werden; der Zellzyklus der Wirtszelle gerät dadurch außer Kontrolle und sie teilt sich unkontrolliert (zur Hausen, 2009).

Durch die Einführung der Krebsfrüherkennung mittels Abstrichzytologie, bei der bereits Vorstufen der Tumoren erkannt werden können, ist die Sterblichkeit an diesen Krebserkrankungen deutlich zurückgegangen. Während lokal begrenzte Befunde noch oberflächlich therapiert werden können, macht invasives oder fortgeschrittenes Tumorwachstum einen operativen Eingriff, gegebenenfalls mit Entfernung der Gebärmutter, notwendig (Wright *et al.*, 2007). Dieser kann kombiniert mit platinhaltigen Chemotherapieschemata und/oder einer lokalen Strahlentherapie erfolgen (Moore *et al.*, 2012). Während lokale und paraaortale Lymphknoten häufig Ziel einer metastatischen Tumorabsiedelung sind, ist eine Aussaat in das zentrale Nervensystem selten. Eine Analyse von 1.184 Fällen der Jahre 1982-1994 ergab eine Rate von lediglich 1,18 % (Cormio *et al.*, 1995).

1.2.3. Endometriumkarzinom

Das Adenokarzinom der Gebärmutter Schleimhaut (Endometriumkarzinom) zeigte 2011 in Deutschland eine Inzidenz von 16,6 Fällen/100.000 Einwohnerinnen und eine Sterblichkeit von 2,9/100.000 Einwohnerinnen (GEKID, 2014). Dabei werden östrogenabhängige (Typ I) von östrogenunabhängigen (Typ II) Karzinomen (Emons, 2009) unterschieden. Während Typ I aus (komplexen) Hyperplasien der Endometriumschleimhaut hervorgeht, ist die Vorläuferläsion für den Typ II das

endometriale intraepitheliale Karzinom (Sorosky, 2012). Auch für die Entstehung des Endometriumkarzinoms können genetische Prädispositionen verantwortlich sein, so beispielsweise das Vorliegen eines genetischen Defekts der Reparatur von fehlerhaften DNA-Basenpaarungen, der auch zu einer erhöhten Rate an kolorektalen Karzinomen führt (hereditäres nicht polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC/Lynch-Syndrom) (Llauradó *et al.*, 2012). Weitere Risikofaktoren sind Adipositas, Diabetes mellitus und hormonelle Dysregulationen wie beim Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO)(Emons, 2009).

Symptomatisch wird das Endometriumkarzinom zumeist durch Blutungsanomalien und postmenopausale Blutungen; therapeutisch ist beim invasiven Karzinom eine Hysterektomie angezeigt, auf die nur bei bestehendem Kinderwunsch verzichtet werden kann. In diesem Fall ist eine hochdosierte Gestagentherapie möglich, es besteht allerdings eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit; eine adjuvante Strahlentherapie kann hingegen das lokale Rezidivrisiko senken (Emons, 2009; Secord *et al.*, 2013). Bei der operativen Therapie erfolgt die Entfernung von Uterus und Adnexen sowie pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, welche die häufigsten Lokalisationen von Metastasen darstellen. Eine Metastasierung in das zentrale Nervensystem ist hingegen selten (0,6-0,9 %) (Cormio *et al.*, 1996; Piura und Piura, 2012).

1.2.4. Ovarialkarzinom

Der Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) wies 2011 eine Inzidenz von 11,5 Fällen/100.000 Einwohnerinnen und eine Sterblichkeit von 7,8/100.000 Einwohnerinnen auf und war damit seltener, aber mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert als das Karzinom des Endometriums (Abb. 2) (GEKID, 2014). In fast allen Fällen sind Ovarialkarzinome epitheliale Tumoren, die auf dem bedeckenden Epithel der Eierstöcke wachsen. Die Pathogenese und die Biologie der Ovarialkarzinome sind bis zum heutigen Tage nicht völlig verstanden; während lange Zeit davon ausgegangen wurde, dass nicht gesprungene Follikel oder Einschlusszysten den Ausgangspunkt für eine neoplastische Umwandlung des Epithels darstellen, führten insbesondere molekularbiologische und genetische Untersuchungen zu der Theorie, wonach zumindest eine Untergruppe der Karzinome von abgeschilferten, malignen Zellen der Eileiter (*Tuba uterina*) ausgeht (van Mackelenbergh *et al.*, 2015). Diese Theorie führte auch zur Etablierung einer akzeptierten Präkanzerose, des „serous

tubal intraepithelial carcinoma“ (STIC), die auch in erhöhtem Maße bei BRCA-Mutationsträgerinnen nachgewiesen werden konnte, die auch häufiger am Ovarialkarzinom erkranken. Die Einnahme von Ovulationshemmern („Pille“) soll hingegen protektive Wirkung haben (Wagner *et al.*, 2012).

Die Klinik des Ovarialkarzinoms ist häufig unspezifisch und äußert sich oft spät mit Gewichtsverlust und Aszites, der auf eine bereits erfolgte peritoneale Aussaat des Karzinoms hindeutet (Wagner *et al.*, 2012). Das Therapiekonzept besteht in einer operativen Tumorentfernung, allerdings ist diese bei einem großen Teil der Patientinnen durch die große Ausdehnung des Tumors kaum noch restlos möglich. Zusätzlich kommen platinhaltige Chemotherapieschemata (6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel alle 3 Wochen i. v.) zum Einsatz (Wagner *et al.*, 2012). Neuere, molekular zielgerichtete Therapien werden erforscht, sind allerdings bislang nicht zur Therapiereife gelangt.

1.3. Thrombosen bei gynäkologischen Tumorerkrankungen

Das Thromboserisiko ist bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen massiv erhöht. Die Gründe hierfür liegen sowohl an den multiplen klinischen Risikofaktoren, die Tumorpatienten oftmals zusätzlich zur malignen Grunderkrankung aufweisend als auch an spezifischen biologischen Mechanismen, welche durch die Tumorerkrankung in Gang gesetzt werden (Falanga *et al.*, 2013). In einer neueren Veröffentlichung listen Falanga *et al.* (2015) verschiedene Risikofaktoren auf, die bei Tumorpatienten zu einem erhöhten Thromboserisiko beitragen. Dabei werden zunächst generelle Risikofaktoren betrachtet, zu denen ein hohes Alter, das Geschlecht, der Mobilitätsstatus, frühere Tiefe-Venen-Thrombosen, Infektionen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie zählen. Als krebsspezifische Risikofaktoren identifizieren sie die Lokalisation (Gehirn, Pankreas, Niere, Magen, Lunge, Blase, gynäkologische sowie hämatologische Neubildungen), ein fortgeschrittenes Krebsstadium sowie den Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die dritte Gruppe der Risikofaktoren machen die therapiespezifischen Faktoren aus, zu welchen die Form des chirurgischen Eingriffs, die Chemo- und Hormontherapie, eine antiangiogene Therapie, die Gabe von Substanzen, welche die Erythropoese stimulieren, sowie die Bluttransfusion zählen.

Bei Tumorpatienten führt eine gestörte Rheologie (Fließeigenschaft) des Blutes aufgrund aktivierter Gerinnung zu reduziertem Blutfluss in der Mikrozirkulation, was

Thrombosen begünstigt, aber auch die Tumorprogression und -metastasierung fördert. Tempelhoff et al. untersuchten bei 451 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen und 177 Patientinnen mit (anatomisch korrespondierenden) benignen Tumoren sowie einem Thromboseereignis oder klinischer Tumorprogression präoperativ Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten und die Erythrozytenaggregation während Stase und unter Scherbedingungen. Weiterhin wurden Plasmaviskosität und Fibrinogenspiegel erhoben (von Tempelhoff *et al.*, 1999). 112 gesunde Frauen dienten als Kontrollgruppe. Präoperativ war die mittlere Plasmaviskosität in Tumorpatientinnen signifikant höher als in Patientinnen mit benignen Tumoren (Mammakarzinom: $n = 261$; $p_v = 1.32$ vs. 1.27 mPa s; $p = 0.023$; Ovarialkarzinom: $n = 68$; $p_v = 1.39$ vs. 1.31 mPa s; $p < 0.001$; Endometriumkarzinom: $n = 70$; $p_v = 1.37$ vs. 1.25 mPa s; $p < 0.001$; Zervixkarzinom: $n = 52$; $p_v = 1.33$ vs. 1.26 mPa s; $p = 0.004$). Die Erythrozytenaggregation lag bei den Tumorpatientinnen ebenfalls höher als bei den Kontrollpatientinnen, aber insgesamt in beiden Gruppen im Normbereich. Die mittlere Plasmaviskosität war ein signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben ($p = 0.02$) und für das Auftreten von Thrombosen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom ($p = 0.02$) oder Zervixkarzinom ($p = 0.007$). In der Multivariatanalyse war die Plasmaviskosität ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben von Mammakarzinompatientinnen ($r = 99.45$; 95 % CI: 7.32–980.2; $p < 0.0001$). Hier konnte ein präoperativer Cut-off-Wert von 1.40 mPa s (Log-Rank-Test) in der Kaplan–Mayer-Überlebensanalyse bestimmt werden (von Tempelhoff *et al.*, 1999). Zusammenfassend führen somit eine gestörte Erythrozytenaggregation und eine erhöhte Plasmaviskosität bei gynäkologischen Krebspatientinnen zu gestörtem Blutfluss und begünstigen somit die Thrombosierung sowie eine Absiedelung von Tumorzellen im Rahmen der Metastasierung.

Insgesamt sind thromboembolische Ereignisse bei Krebspatienten häufig (20-30 % aller tiefen Venenthrombosen sind tumorassoziiert), obwohl sich die berichteten Häufigkeiten je nach untersuchter Population, Start und Dauer des Beobachtungszeitraumes und der Methode des Thrombosenachweises unterscheiden (Timp *et al.*, 2013). Unter Personen mit normalem Risikoprofil betrug das generelle Risiko venöser Thromboembolien (VTE) in einer 2012 publizierten Übersichtsarbeit 13 Fälle auf 1.000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall 7 bis 23) und war bei Patienten mit Pankreas-, Hirn- und Lungentumoren am höchsten (Horsted *et al.*, 2012). Unter Hochrisikopatienten (bereits metastasierte Krebserkrankung oder riskantes

Behandlungsschema) betrug das VTE-Risiko 68 auf 1.000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall 48 bis 96), bei Hirntumorpatienten 200 auf 1.000 Personenjahre (95%-Konfidenzintervall 162 bis 247). Einschränkend muss gesagt werden, dass die in der Meta-Analyse untersuchten Studien sehr heterogen waren; zusammenfassend kommen VTEs aber in > 1 % der Krebspatienten vor, wobei das Auftreten abhängig vom Tumortyp und der Zeit seit Diagnosestellung stark variiert. Das individuelle Risiko hängt weiterhin von der Art der Therapie und patientenbezogenen Faktoren ab.

Allgemein kann festgehalten werden, dass Venenthrombosen mit schlechterem Überleben und höherer Mortalität einhergehen, was aber auch daran liegen kann, dass Thrombosen vor allem in Zusammenhang mit aggressiveren Tumorerkrankungen auftreten. Aus diesem Grund wird vermutet, dass eine effektive Thromboseprophylaxe die Prognose und die Lebensqualität von Tumorpatienten verbessern könnte. Dies wird allerdings durch das erhöhte Blutungsrisiko unter Antikoagulanzenherapie konterkariert, weshalb hierfür nur Hochrisikopatienten infrage kommen (Timp *et al.*, 2013). Eine genauere Kenntnis der Risikofaktoren könnte die Basis für ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie erhöhen.

Das Mammakarzinom ist unter den gynäkologischen Tumoren relativ selten mit einem Auftreten thromboembolischer Komplikationen vergesellschaftet. Bei Patientinnen, die jedoch eine Chemotherapie erhalten, ist die zentralnervöse Applikation von Chemotherapien (über ZVK) ein zusätzlicher Risikofaktor. Ca. 5 % der Patientinnen erleiden thromboembolische Komplikationen; da diese in 55 % klinisch inapparent sind, wird die tatsächliche Zahl vermutlich noch höher liegen (Caine *et al.*, 2003). Als zusätzlich prädisponierende Faktoren wurden der Menopausenstatus, der BMI und die Art der OP, falls eine solche erfolgte, aufgezeigt. In Bezug auf Chemotherapieschemata (CTX) konnte gezeigt werden, dass die klassische CTX (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil-CMF) die Spiegel an Protein C und S, Faktor VII und Fibrinogen erniedrigt (Caine *et al.*, 2003). Tamoxifen senkt Protein C und Antithrombin, während MPA (Medroxyprogesteronacetat) Faktor VII und Fibrinogen senkt und die aPTT verkürzt. Die Kombination aus den genannten Medikamenten potenziert das Risiko. Die Applikation über den ZVK führte in der oben genannten Studie in 80 % der Fälle zu lokalen Thrombosen um den Katheterschlauch, in 40 % der Patientinnen entstanden Subclaviathrombosen. Dies konnte durch die Applikation von niedrig dosiertem Warfarin oder niedermolekularem Heparin allerdings

verhindert werden, was daher insbesondere bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil in Betracht kommt (Caine *et al.*, 2003).

Jedoch scheinen sich die Mechanismen, über die eine Chemotherapie zur Thromboseentstehung beiträgt, von denen des Tumor selbst zu unterscheiden. So konnte in einer Studie mit Brustkrebspatientinnen gezeigt werden, dass die Chemotherapie zu einer Aktivierung des Faktors XII führt, der über die Freisetzung nicht zellulär gebundener DNA (*cell-free DNA*) mediiert wird (Swystun *et al.*, 2011). Eine vergleichbare Freisetzung wurde bei Anwendung der Chemotherapie auch im Mausmodell festgestellt (Swystun *et al.*, 2011). Durch eine Chemotherapie verursachte zelluläre Schäden induzieren wahrscheinlich ein Zelltodprogramm in Neutrophilen namens NETosis, das zur Freisetzung von Neutrophilen-Extrazellulärfallen (NET) führt, die DNA, Histone und antimikrobielle Neutrophilenproteine umfassen (D'Alessio *et al.*, 2017). Auch wenn der genaue Mechanismus, über den eine solche Freisetzung von DNA und Vesikeln bewirkt wird, noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte, geben neuere Untersuchungsergebnisse Hinweise darauf, dass die Vesikel Biomoleküle enthalten, die auf die Blutgerinnung Einfluss nehmen können. Eine Zelllinienstudie mit nicht metastasierenden MCF7- und stark metastasierenden MDA-MB-231-Zellen (beides Brustkrebszelllinien) konnte nachweisen, dass diese unterschiedlich auf verschiedene Konzentrationen an Doxorubicin und Paclitaxel reagieren. Von mit MDA-MB-231-Zellen, die mit hochdosiertem Doxorubicin stimuliert wurden, sezernierte Vesikel zeigten signifikant ($p < 0,001$) erhöhte Spiegel negativ geladener Phospholipide, eine 97-prozentige Abnahme des *tissue factor pathway*-Inhibitors (TFPI) und einen sechsfachen Anstieg ($p < 0,001$) der Prokoagulationsaktivität. Diese Vesikel verstärkten auch die Thrombogenität endothelialer Zellen. Die Auswirkungen der von MCF7-Zellen ausgehenden Vesikel waren weniger stark ausgeprägt (Aharon *et al.*, 2018).

In einer weiteren Studie zeigten Onitilo *et al.*, dass eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen das VTE-Risiko erhöht, auch wenn keine maligne Grunderkrankung bei der behandelten Patientin vorliegt (Onitilo *et al.*, 2012). Die Autoren untersuchten retrospektiv eine Kohorte von 3.572 Mammakarzinompatientinnen, die eine Tamoxifentherapie erhielten und älter als 18 Jahre waren. Von diesen erlitten unter Tamoxifentherapie 8,4 % ein thromboembolisches Ereignis. Die Therapie mit Tamoxifen erhöhte gegenüber einer Vergleichsgruppe somit das Thromboserisiko,

insbesondere während der ersten 2 Jahre unter Therapie. Dies wird durch einen Clustering-Effekt der antihormonellen Therapie während der ersten Jahre erklärt, der sich über die Jahre verliert. Jene Patientinnen, die während der frühen Therapiephasen keine thromboembolischen Ereignisse zeigten, hatten zwar gegenüber der Normalbevölkerung ein etwas erhöhtes Risiko, wiesen aber innerhalb der mit Tamoxifen behandelten Gruppe ein deutlich niedrigeres Risiko auf. Dies erklärt auch die Ergebnisse einzelner Studien, die von einer Abnahme der thromboembolischen Komplikationen unter Tamoxifen berichteten. Schließlich zeigten Duggan et al., dass die Therapie mit Tamoxifen mit einem signifikant erhöhten Risiko (Odds ratio: 2.1; 95%-Konfidenzintervall 1.1-4.1) assoziiert ist (Duggan *et al.*, 2003). Zusätzliche Risikofaktoren in dieser Studie waren vorangegangene OP, Immobilisation oder Frakturereignisse (OR: 4.7; 95%-Konfidenzintervall 2.2-10.1). Mutationen im Prothrombingen oder Faktor-V-Leiden-Mutationen wurden in der Kontrollgruppe nachgewiesen, nicht aber in den Patientinnen mit Thrombose. Übergewicht, Rauchen und Hormonersatztherapie spielten in dieser Studie hingegen keine Rolle für das Risiko eines thrombotischen Geschehens.

Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom liegen bislang nur wenige Studien über mögliche thromboembolische Komplikationen vor. Satoh et al. untersuchten in einer 2008 publizierten Arbeit die Spiegel an D-Dimeren (DD) an 171 Patientinnen mit Endometriumkarzinom; bei Spiegeln ab $1.5\mu\text{g/ml}$ wurde ein Ultraschall der tiefen Beinvenen vorgenommen (Satoh *et al.*, 2008). Bei Patientinnen mit bestätigter tiefer Venenthrombose (TVT) wurde weiterhin eine Pulmorarszintigrafie zur Diagnosesicherung durchgeführt. 37 Patientinnen (21,6 %) zeigten DD-Spiegel von $1.5\mu\text{g/ml}$, 17 (9,9 %) eine TVT und 8 (4,7 %) eine Lungenarterienembolie. Alle Patientinnen waren klinisch asymptomatisch. Als Risikofaktoren in der Univariateanalyse wurden Alter, nicht endometrioides Histologie und fortgeschrittene Erkrankung (Tumorinvasion, Metastasierung, hohe Tumormarker), nicht aber Übergewicht, Rauchen oder Diabetes identifiziert. In der Multivariateanalyse waren extrauterine Tumorausbreitung und nicht endometrioides Histologie unabhängige und signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer VTE. Die Studie zeigte somit, dass asymptomatische VTEs in ca. 10 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom auftreten.

Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zeigten in einer Studie an über 13.000 Frauen 5,2 % eine VTE innerhalb von 24 Monaten nach der Diagnose; dies reichte von 1,4 % bei Frauen mit lokal begrenzter Erkrankung bis hin zu 6,7 % bei Frauen mit ausgedehntem Befund (Rodriguez *et al.*, 2007). Das Risiko war innerhalb der ersten 3 Monate am höchsten und sank in der darauffolgenden Zeit ab. In der Analyse waren in dieser Studie Alter, Komorbiditäten, fortgeschrittenes Tumorstadium, invasive Histologie und Verzicht auf chirurgische Therapie signifikante Risikofaktoren für VTE. Für Patientinnen mit lokal begrenztem Befund war das Auftreten einer VTE prognostisch signifikant ungünstig (Hazard ratio: 4,7, 95%-Konfidenzintervall: 2,3-9,5).

1.4. Diagnostik und Therapie (tumorassoziierter) Thrombosen

Diagnostik und Therapie tumorassoziierter Thrombosen und Lungenembolien unterscheiden sich nicht vom Vorgehen bei sporadisch auftretenden Thrombosen; allerdings muss das erhöhte Risiko von Tumorpatienten bei der Differenzialdiagnostik berücksichtigt werden. Während sich tiefe Venenthrombosen vor allem durch lokalen Schmerz und Rötung bemerkbar machen, treten bei der Lungenarterienembolie allein oder kombiniert Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Thoraxschmerz und Synkopen auf (Walther und Böttiger, 2002; Walther und Böttiger, 2008).

Die Labordiagnostik kann eine erhöhte Leukozytenzahl oder erhöhtes Fibrinogen zeigen (Walther und Böttiger, 2002). D-Dimere sind Spaltprodukte der Hyperfibrinolyse und können mittels *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) zuverlässig im peripheren Blut nachgewiesen werden (Walther und Böttiger, 2002; Stein *et al.*, 2004); sie sind jedoch nicht sicher spezifisch für ein Thrombose- oder Emboliegeschehen, sondern auch bei Vorliegen einer Pneumonie, eines Tumors oder eines vorangegangenen Traumas erhöht. Insbesondere bei Tumorpatienten mit Thrombosesymptomatik ist dies im Rahmen der Differenzialdiagnose in Betracht zu ziehen. Eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) kann eine periphere Hypoxämie im arteriellen Blut nachweisen (Ozier *et al.*, 1984). Bei Verdacht auf Lungenarterienembolie kann zudem nach charakteristischen EKG-Veränderungen gesucht werden, die im Rahmen der Rechtsherzbelastung und -dekompensation auftreten. Auch diese sind allerdings nicht sehr sensitiv (Zühlke und Perings, 2013). Bildgebendes Verfahren zum Nachweis der Thrombose ist der Ultraschall der Beinvenen, für die Lungenarterienembolie können neben der unspezifischen Röntgenthoraxaufnahme die transthorakale bzw. transösophageale Echokardiografie

(TEE), die transthorakale Lungen- und Pleurasonografie, die Perfusionsszintigrafie bzw. Ventilations-/Perfusions- (V/P-)Szintigrafie, die Untersuchung mittels Pulmonalarterienkatheter und die Magnetresonanz- (MR)-Angiografie zum Einsatz kommen (Walther und Böttiger, 2002). Die Pulmonalisangiografie ist der Goldstandard für den Embolienachweis (Walther und Böttiger, 2002).

Therapeutisch kommt je nach klinischen Bedingungen und Alter des Gefäßverschlusses eine operative Thrombektomie oder (häufiger) eine medikamentöse Thrombolyse (mit Urokinase bzw. Streptokinase) in Betracht. Überlappend wird eine Antikoagulationstherapie begonnen. Zudem wird durch Kompressionsverbände Druck auf das betroffene Gefäß ausgeübt (Hach-Wunderle *et al.*, 2008).

1.5. Ziel der Arbeit

Tumorpatienten zeigen ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Embolien; dies gilt insbesondere für Tumoren, die bereits eine Fernmetastasierung zeigen. Die Bedeutung einer Metastasierung in das Zentralnervensystem (ZNS) für das Thromboserisiko wurde bislang unzureichend untersucht, insbesondere für gynäkologische Tumorerkrankungen liegen hierzu kaum Daten vor.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher retrospektiv die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nach ZNS-Metastasierung gynäkologischer Tumoren an einer Kohorte von 260 Patientinnen untersucht werden, die sich in den Jahren 2009-2015 zur Behandlung im Ernst-von-Bergmann Klinikum befanden. Zudem sollten mögliche Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei diesen Patientinnen vergesellschaftet waren.

Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, das Risikoprofil von gynäkologischen Tumorpatientinnen besser zu charakterisieren, um gegebenenfalls den klinischen Blick für diese potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen in bestimmten Befundkonstellationen zu schärfen. Hierdurch könnte insgesamt die Versorgungsqualität von gynäkologischen Tumorpatientinnen verbessert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientinnen

Die Studie wurde als retrospektive Kohortenanalyse angelegt. Eingeschlossen wurden 260 Mammakarzinom-Patientinnen, die sich in den Jahren 2009-2015 zur Behandlung in der Klinik Ernst-von-Bergmann befanden. Bei allen Patientinnen lagen komplette klinisch-pathologische Charakteristika sowie Laborwerte für die finale Auswertung vor.

2.2. Ethikvotum

Für die wissenschaftliche Auswertung von Patientenakten und -dokumentation für die vorliegende Studie wurde ein positives Ethikvotum der Ethikkommission Landesärztekammer Brandenburg eingeholt (Nr. AS 54 (bB/2018)).

2.3. Rekrutierung und Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen, die in den Jahren 2009-2015 in der Klinik vorstellig geworden waren und eine oder mehrere ZNS-Metastasen von gynäkologischen Primärtumoren aufwies. Folgende Diagnosen wurden in die Studie eingeschlossen (vorstehend die jeweils entsprechende ICD-10-Kodierung):

Primärtumoren Mammakarzinom:

C50. Bösartige Neubildung der Brustdrüse (*Mamma*)

Inkl.: Bindegewebe der Brustdrüse

Exkl.: Haut der Brustdrüse (C43.5) (C44.5)

C50.0 Brustwarze und Warzenhof

C50.1 Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse

C50.2 Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse

C50.3 Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse

C50.4 Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse

C50.5 Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse

C50.6 Recessus axillaris der Brustdrüse

C50.8 Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend

C50.9 Brustdrüse, nicht näher bezeichnet

ZNS-Metastasen der o. g. Tumoren:

C79.2 Kopfhautmetastasen

C79.3 Hirnmetastasen (Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute inkl. Meningeosis bei Neoplasien des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes)

C79.4 Intraspinale Metastase (Rückenmark)

C79.5 Knochenmetastasen in Wirbel/Schädelknochen

Nach Identifikation der infrage kommenden Patientinnen wurden die Patientenakten/Falldokumentationen nach den u. g. Kriterien ausgewertet.

2.4. Datenerhebung

Folgende Daten wurden der Patientendokumentation entnommen:

- Alter der Patientin
- Typ der Metastase
- Typ des gyn. Primärtumors
- Histopathologischer Befund
- Neurologisches Defizit (Keines, Hemiparese, Beinparese, Armparese)
- Mobilität (mobil, eingeschränkt, bettlägerig)
- Antikoagulatorische Medikation (Ja, Nein)
- Anzahl der intrakraniellen Filiae: 1,2,3,4 oder ≥ 5
- Vortherapie der onkologischen Grunderkrankung (Ja, Nein)
- Thrombose im Verlauf
- sowie folgende Laborparameter:
 - Quick
 - Thrombozytenzahl
 - Fibrinogen
 - C-reaktives Protein (CRP)

2.5. Statistische Auswertung

Die Dateneingabe erfolgte, wo möglich, in dichotomer Form in eine Exceltabelle (Excel für Windows, Microsoft, Seattle, USA). Die statistische Auswertung erfolgte anhand

einer geeigneten Statistiksoftware (SPSS 26.0 (IBM, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0, 2019)).

Zusammenhänge zwischen dichotomen kategorischen Variablen (ja/nein) wurden mittels Kontingenzanalyse (Chi-Quadrat-Test/Fishers exakter Test) ermittelt. Bei mehr als zwei Antwortmöglichkeiten (z. B. Anzahl der Metastasen) wurde der Chi-Quadrat-Test für Trends eingesetzt. Statistische Unterschiede zwischen kontinuierlichen Variablen (Laborwerte) der Diagnosegruppen untereinander wurden mittels ANOVA-Analyse (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) bestimmt. Zur Berechnung der Power wurde das Programm G*Power 3.1.9.2 verwendet: Faul, F. E.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41, S. 1149-1160.

Alle Berechnungen wurden mit GraphPad Prism vorgenommen (Version 6 für Windows, GraphPad Inc., LaJolla, USA). Für alle statistischen Testverfahren wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als Schwellenwert für Signifikanz festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Studienkohorte

Für 260 Patientinnen lagen komplette klinische sowie laborchemische Charakteristika vor; für 98 Patientinnen lagen zudem die histopathologischen Befundberichte vor. Mithilfe deskriptiver statistischer Verfahren wurde die Zusammensetzung der Studienkohorte in einem ersten Schritt exakter charakterisiert.

3.1.1. Alter bei Aufnahme

Die Altersverteilung in der untersuchten Kohorte zeigt Abb. 3.

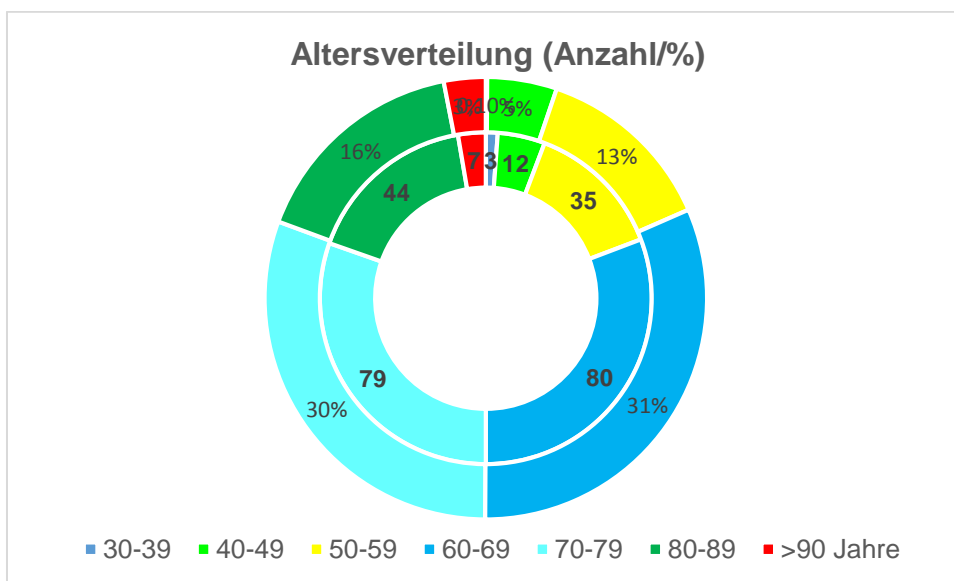


Abb. 3: Altersverteilung in der untersuchten Kohorte (n = 260 Patientinnen)

Die Mehrzahl der Patienten befand sich bei der Aufnahme im Alter zwischen 60 und 79 Jahren (159 Patientinnen, 61%). Die jüngste Patientin war 37 Jahre, die älteste Patientin 93 Jahre alt. Es ergab sich ein mittleres Alter von 69,2 Jahren bei einer Standardabweichung von 11,5 Jahren. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 69,5 Jahre.

3.1.2. Aufnahme Diagnosen und klinische Charakteristika

Tabelle 1 zeigt Aufnahme Diagnosen und klinischen Charakteristika in der untersuchten Kohorte sowie deren relative Häufigkeiten im untersuchten Kollektiv.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika

		N (%)
Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen		260 (100 %)
Primärtumor	Mammakarzinom (C50)	260 (100 %)
	C50.0 Brustwarze und Warzenhof	3 (0,1%)
	C50.1 Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	10 (0,4%)
	C50.2 Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	8 (0,3%)
	C50.3 Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	4 (0,2%)
	C50.4 Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	31 (12%)
	C50.8 Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	75 (28,8%)
	C50.9 Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	129 (49,8%)
Neurochirurgischer Tumor	C79.2 Kopfhautmetastasen	19 (7,3%)
	C79.3 Hirnmetastasen (Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute inkl. Meningeosis bei Neoplasien des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes)	56 (21,5%)
	C79.5 Knochenmetastasen in Wirbel/Schädelknochen	185 (71,2%)
Mobilität		
	Mobil	177 (68%)
	Eingeschränkt mobil	53 (20%)
	Bettlägerig	30 (12%)
Neurologisches Defizit		
	Nein	207 (80%)
	Hemiparese	23 (9%)
	Beinparese	18 (6%)
	Armparese	12 (5%)
Thrombose nach OP/Therapie ¹		
	Nein	236 (91 %)
	Ja	24 (9 %)
Gerinnungsmedikation ² (n = 260)		
	Nein	212 (82 %)
	Ja	48 (18 %)

¹ OP, Radiotherapie, Chemotherapie oder Kombination

Weiterhin wurde dokumentiert, wie viele intrakranielle Metastasen bei den Patientinnen durch Bildgebung nachweisbar waren. Die Häufigkeitsverteilung von einer bis mehr als fünf intrakraniellen Filiae zeigt Abb. 4. Hierbei wiesen die meisten Patientinnen (28%) zwei nachweisbare Hirnmetastasen auf, nur 0,2% der Patientinnen hatten keine durch bildgebende Verfahren nachweisbare intrakranielle Filialisierung.

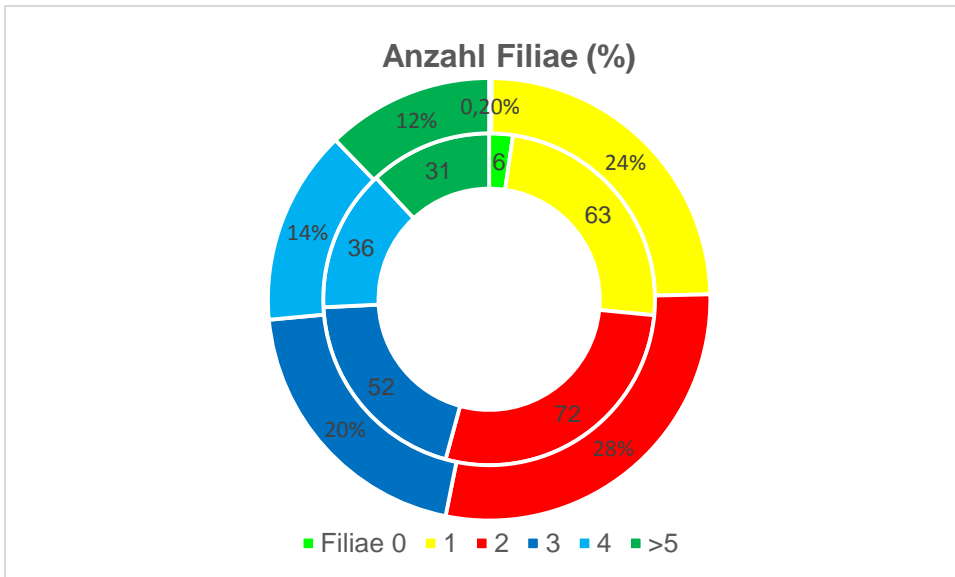


Abb. 4: Häufigkeit nach Anzahl intrakranieller Filiae in der untersuchten Kohorte (n = 260 Patientinnen)

Abbildung 5 zeigt die Häufigkeiten der Metastasen entsprechend ihrer Lokalisation (Kopfhaut, Gehirn, Rückenmark sowie Knochenmetastasen in Schädel- oder Wirbelknochen). Die häufigste Lokalisation von Metastasen stellten Knochenfiliae in Schädel- und Wirbelknochen dar (71 %).

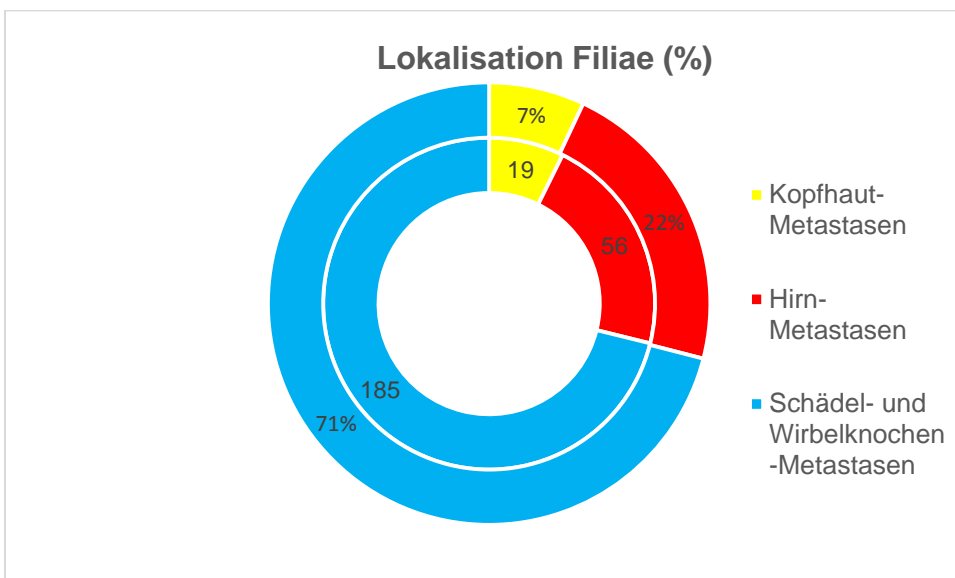


Abb. 5: Häufigkeit von Metastasen in der untersuchten Kohorte aufgeschlüsselt nach Lokalisation (n = 260 Patientinnen)

3.1.3. Histopathologische Charakteristika bei Mammakarzinompatientinnen

Für 98 Patientinnen lagen die histopathologischen Befundberichte vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Histopathologische Charakteristika der Mammakarzinompatientinnen

	N (%)
Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen	98 (100)
pT (Tumorausdehnung)	
pTis (duktales/lobuläres Carcinoma in situ)	2 (2 %)
pT1	33 (34 %)
pT2	30 (31 %)
pT3	17 (18 %)
pT4	14 (15 %)
pN (Lymphknotenbefall) (n = 74)	
pN0	20 (28 %)
p N1	25 (34 %)
pN2	7 (9 %)
pN3	21 (29 %)
L (Lymphgefäßinvasion) (n = 94)	
L0	34 (36 %)
L1	60 (64 %)
V (Blutgefäßinvasion) (n = 92)	
V0	83 (90 %)
V1	9 (10 %)

3.1.4. Laborchemische Charakteristika

Zusätzlich wurden bei den eingeschlossenen Patientinnen im Rahmen der Aufnahme die Laborparameter Thromboplastinzeit (PT, Quick-Wert), Fibrinogenspiegel, Thrombozytenanzahl sowie der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) gemessen. Die Werte sind im Folgenden mithilfe von Methoden der deskriptiven Statistik genauer charakterisiert.

Für den Quick-Wert ergab sich die in Abb. 6 dargestellte Verteilung.

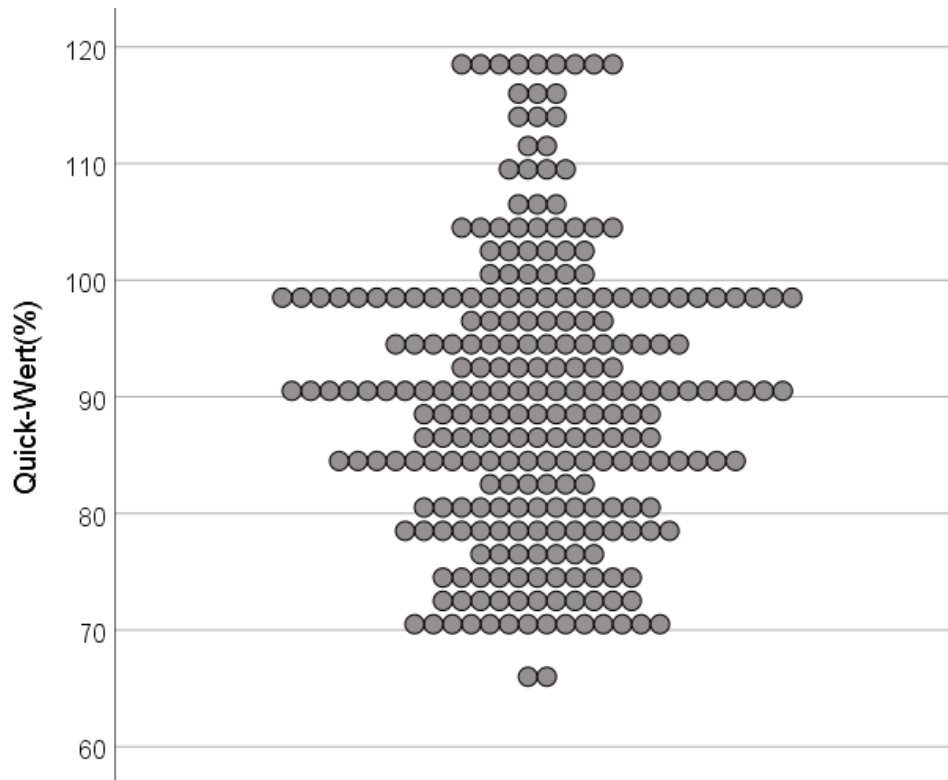


Abb. 6: Verteilung des Quick-Wertes (Prothrombinzeit, in %) in der untersuchten Kohorte (n=260)

Die statistische Analyse ergab einen mittleren Quick-Wert von 89,72 (Standardabweichung 12,22). Der mediane Quick-Wert betrug 90, der höchste Wert lag bei 119, der niedrigste Wert bei 66.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Thrombozytenanzahl (in Tsd./ μ l).

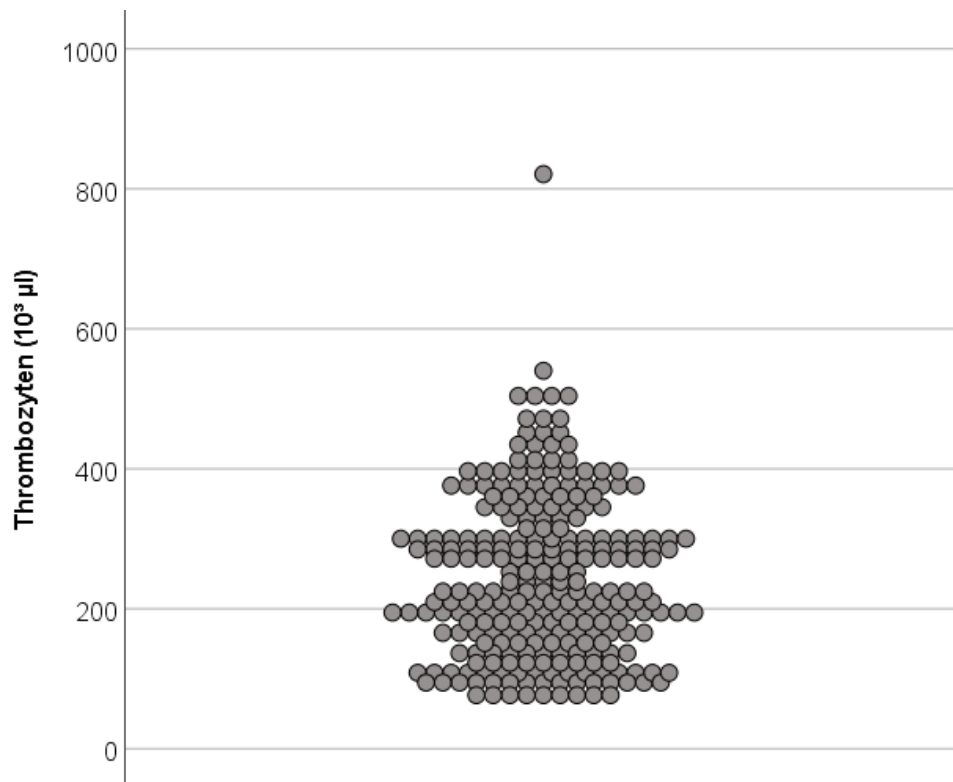


Abb. 7: Verteilung der Thrombozytenanzahl in der untersuchten Kohorte (n = 313)

Die statistische Analyse ergab eine mittlere Thrombozytenanzahl von 243,57 Tsd./µl (Standardabweichung 114,55). Die mediane Thrombozytenanzahl betrug 222 Tsd./µl, der höchste Wert lag bei 821, der niedrigste Wert bei 71 Tsd./µl.

Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Fibrinogenspiegel in der untersuchten Kohorte.

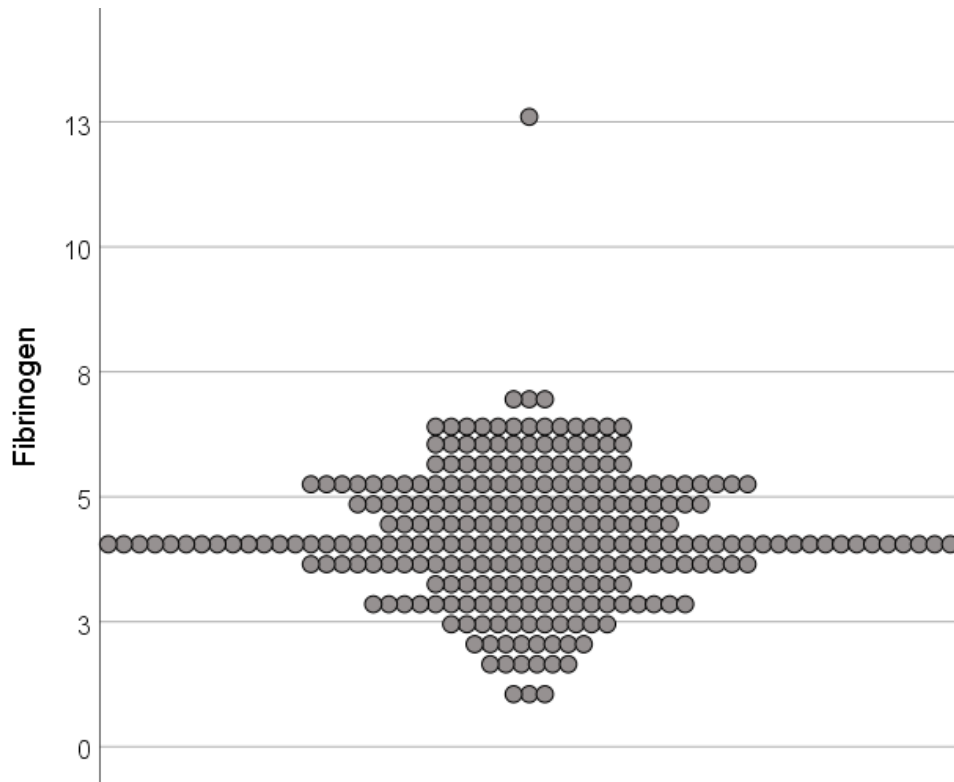


Abb. 8: Verteilung der Fibrinogenspiegel in der untersuchten Kohorte (in $\mu\text{mol/l}$, $n = 313$)

Die statistische Analyse ergab einen mittleren Fibrinogenspiegel von $4,250 \text{ mol/l}$ bei einer Standardabweichung von $1,350$. Der mediane Fibrinogenspiegel betrug $4,1 \mu\text{mol/l}$, der höchste Wert lag bei $13,0$, der niedrigste Wert bei $1 \mu\text{mol/l}$. Die Patientin mit dem höchsten gemessenen Fibrinogenspiegel ($12,6 \mu\text{mol/l}$) war nicht identisch mit der Patientin, die eine stark erhöhte Thrombozytenanzahl ($821 \text{ Tsd./}\mu\text{l}$) aufgewiesen hatte.

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) in der untersuchten Kohorte.

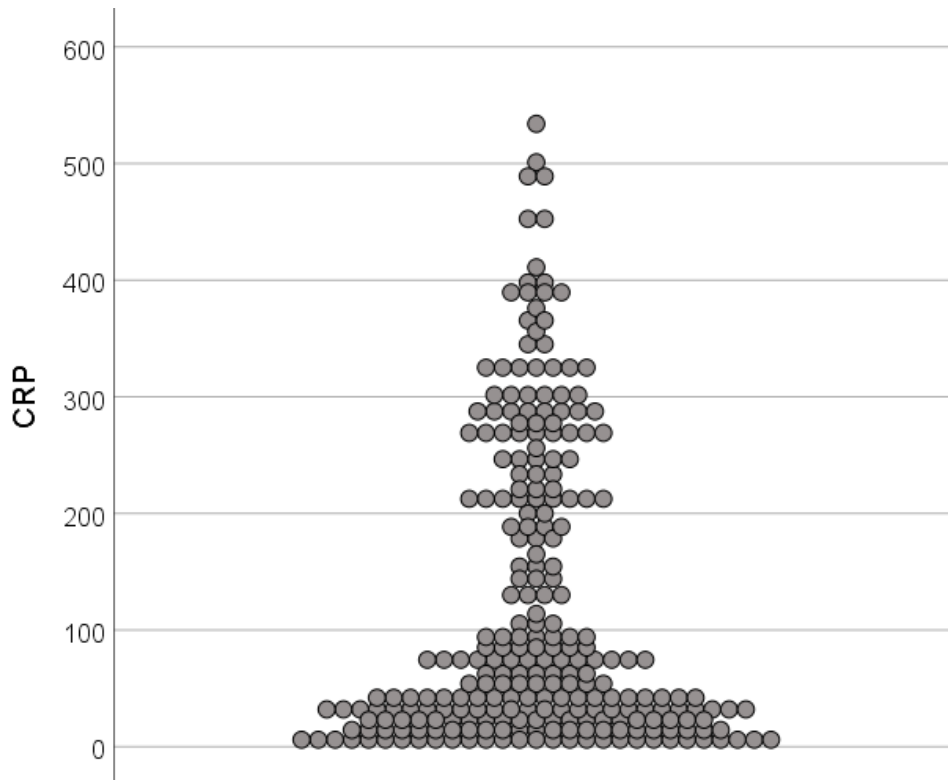


Abb. 9: Verteilung der Spiegel von C-reaktivem Protein (CRP) in der untersuchten Kohorte (in mg/dl, n = 313)

Die statistische Analyse ergab einen mittleren CRP-Spiegel von 122,21 mg/dl bei einer Standardabweichung von 127,68. Der mediane CRP-Spiegel betrug 64,40 mg/dl, der höchste Wert lag bei 534, der niedrigste Wert bei 2 mg/dl.

3.2. Thromboembolische Komplikationen

24 Patientinnen (9%) erlitten eine thromboembolische Komplikation. Das mittlere Alter betrug 67 Jahre, der Quick-Wert und die Thrombozytenzahl lagen im Mittel höher als bei den übrigen Patientinnen. Die Daten zu Alter und Laborwerten sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Laborwerte der Patientinnen mit thromboembolischen Ereignissen

Thrombose während Erkrankung		Alter (Jahre)	Quick -Wert (%)	Thrombozyten (10 ³ µl)	Fibrinogen (µmol/l)	CRP (mg/dl)
keine	N 236					
Thrombose	Mittelwert	69.45	89.40	233.69	4.20	116.50
	Std.-	11.641	12.223	109.601	1.358	121.317
	Abweichung					
	Minimum	37	66	71	1	2
	Median	70.00	89.50	214.50	4.00	58.50
	Maximum	93	119	821	13	534
Thrombose	N	24	24	24	24	24
	Mittelwert	67.33	92.83	340.71	4.77	178.36
	Std.-	11.173	11.988	119.133	1.178	172.014
	Abweichung					
	Minimum	38	73	75	3	9
	Median	69.00	93.00	369.00	4.95	83.00
	Maximum	84	118	540	7	489
Insgesamt	N	260	260	260	260	260
	Mittelwert	69.25	89.72	243.57	4.25	122.21
	Std.-	11.594	12.219	114.555	1.350	127.685
	Abweichung					
	Minimum	37	66	71	1	2
	Median	69.50	90.00	222.50	4.10	64.40
	Maximum	93	119	821	13	534

Von den 24 Patientinnen wiesen 19 (79,2%) ein neurologisches Defizit auf, 29,2 % gegenüber 19,5% der übrigen Patientinnen waren eingeschränkt mobil. Die Verteilung der Primärtumoren war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Daten zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patientinnen mit thromboembolischen Komplikationen

		Thrombose während Erkrankung					
		keine Thrombose		Thrombose		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Neurologisches Defizit	Keines	185	78.4%	19	79.2%	204	78.5%
	Hemiparese	23	9.7%	1	4.2%	24	9.2%
	Beinparese	14	5.9%	4	16.7%	18	6.9%
	Armparese	14	5.9%	0	0.0%	14	5.4%
Mobilität Mobil	Mobil	162	68.6%	15	62.5%	177	68.1%
	Eingeschränkt	46	19.5%	7	29.2%	53	20.4%

	Bettlägrig	28	11.9%	2	8.3%	30	11.5%
Medikation	Nein	190	80.9%	20	83.3%	210	81.1%
Gerinnung	Ja	45	19.1%	4	16.7%	49	18.9%
Hirnmetastasen	0	6	2.5%	0	0.0%	6	2.3%
	1	57	24.2%	6	25.0%	63	24.2%
	2	64	27.1%	8	33.3%	72	27.7%
	3	45	19.1%	7	29.2%	52	20.0%
	4	33	14.0%	3	12.5%	36	13.8%
	≥ 5	31	13.1%	0	0.0%	31	11.9%
Primärtumor	C50.0	3	1.3%	1	4.2%	4	1.5%
	C50.1	10	4.2%	0	0.0%	10	3.8%
	C50.2	7	3.0%	1	4.2%	8	3.1%
	C50.3	4	1.7%	0	0.0%	4	1.5%
	C50.4	28	11.9%	3	12.5%	31	11.9%
	C50.8	68	28.8%	7	29.2%	75	28.8%
	C50.9	116	49.2%	12	50.0%	128	49.2%
neurochirurgischer Tumor	C79.2	17	7.2%	2	8.3%	19	7.3%
	C79.3	52	22.0%	4	16.7%	56	21.5%
	C79.5	167	70.8%	18	75.0%	185	71.2%

3.3. Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen klinisch-pathologischen sowie laborchemischen Charakteristika und dem Auftreten eines Thrombosegeschehens

3.3.1. Alter

Im ersten Schritt wurde untersucht, ob das Alter der Patientinnen Einfluss auf das Auftreten einer Thrombose hatte. Hierzu wurden die Gruppen „keine Thrombose“ (Kontrollgruppe) und „Thrombose“ statistisch miteinander verglichen. Abb. 10 zeigt die Verteilung des Lebensalters in beiden Gruppen. Mithilfe des U-Tests ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf das Lebensalter ($p = 0,540$).

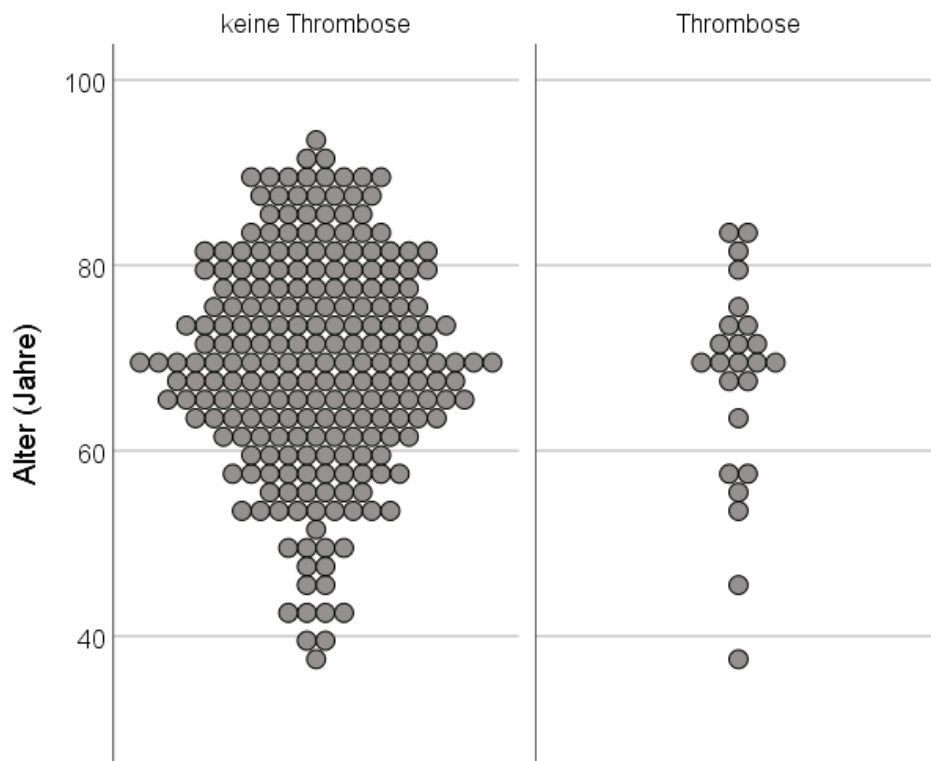


Abb. 10: Altersverteilung in den Gruppen „keine Thrombose“ (Kontrollgruppe) und „Thrombose“.

3.3.2. Hirnmetastasen

Nun sollte untersucht werden, ob die Lokalisation der Metastasen mit der Thrombosewahrscheinlichkeit zusammenhängt. Aufgrund der wenigen Kopfhautmetastasen in der Kohorte wurden hier lediglich Hirnmetastasen verglichen.

Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Metastase und dem Auftreten eines Thrombosegeschehens ($p = 0,825$, Chi²-Test).

Um zu untersuchen, ob die Anzahl der Metastasen Einfluss auf das Auftreten einer Thrombose hat, wurde die durchschnittliche Anzahl der Metastasen in den Gruppen „keine Thrombose“ (Kontrollgruppe) und „Thrombose“ statistisch miteinander verglichen. Das Ergebnis zeigt Abb. 11.

In der Thrombosegruppe waren durchschnittlich etwas weniger Metastasen apparent, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,460$, U-Test).

Schließlich wurde untersucht, ob das Vorhandensein eines neurologischen Defizits oder eine Mobilitätseinschränkung mit dem Auftreten einer Thrombose korreliert. Hierzu wurden die statistischen Verfahren Fisher-Test und Mann-Whitney-Test verwendet. Sowohl für den neurologischen Status (hier wurde „Neurologisches Defizit“ verwendet) als auch für die Mobilität der Patientinnen zum Zeitpunkt der Aufnahme ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Thrombosegeschehens ($p = 1,000$, Fisher-Test bzw. $p = 0,672$, U-Test).

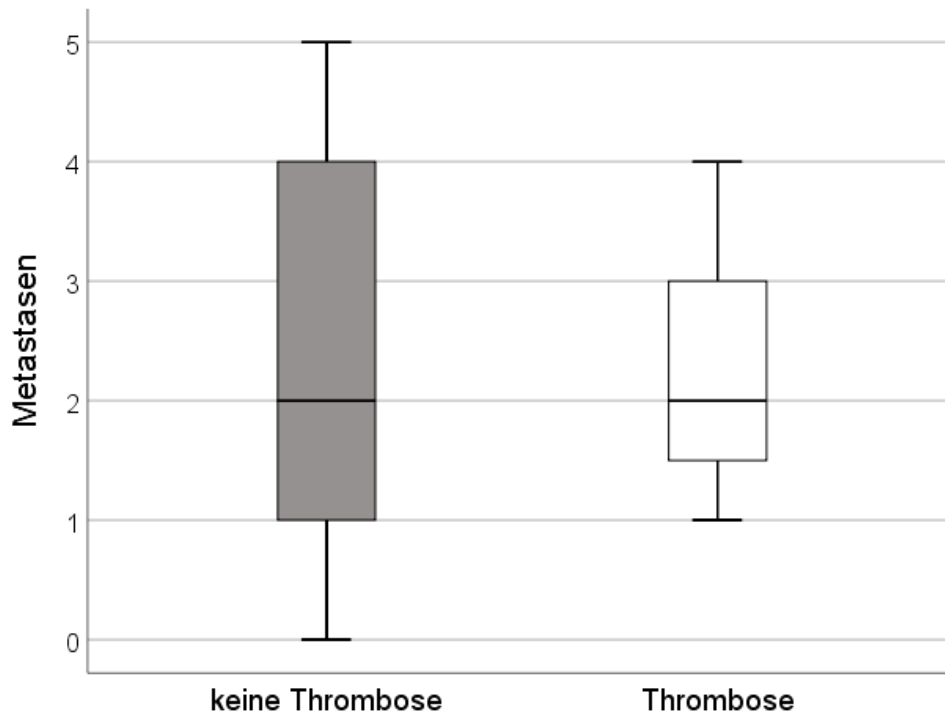


Abb. 11: Metastasenanzahl in den Gruppen „keine Thrombose“ (Kontrollgruppe) und „Thrombose“.

3.3.3. Laborwerte

Um zu klären, ob die Laborwerte bei Aufnahme als Hinweis auf eine Thromboseanfälligkeit genutzt werden können, wurden alle Laborwerte zwischen den Gruppen „keine Thrombose“ (Kontrollgruppe) und „Thrombose“ statistisch miteinander verglichen. Die Ergebnisse sind in grafischer Form in Abb. 12 dargestellt.

Während sich für den Quick-Wert kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab ($p = 0,195$, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test), zeigten die Patientinnen mit Thrombosen eine signifikant höhere Thrombozytenanzahl ($p < 0,001$, U-Test).

Weiterhin waren in der Gruppe der Patientinnen mit Thrombosen signifikant höhere Werte für Fibrinogen ($p = 0,0230$, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test). CRP zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p=0,196$, Wilcoxon-Mann-Whitney-Test)

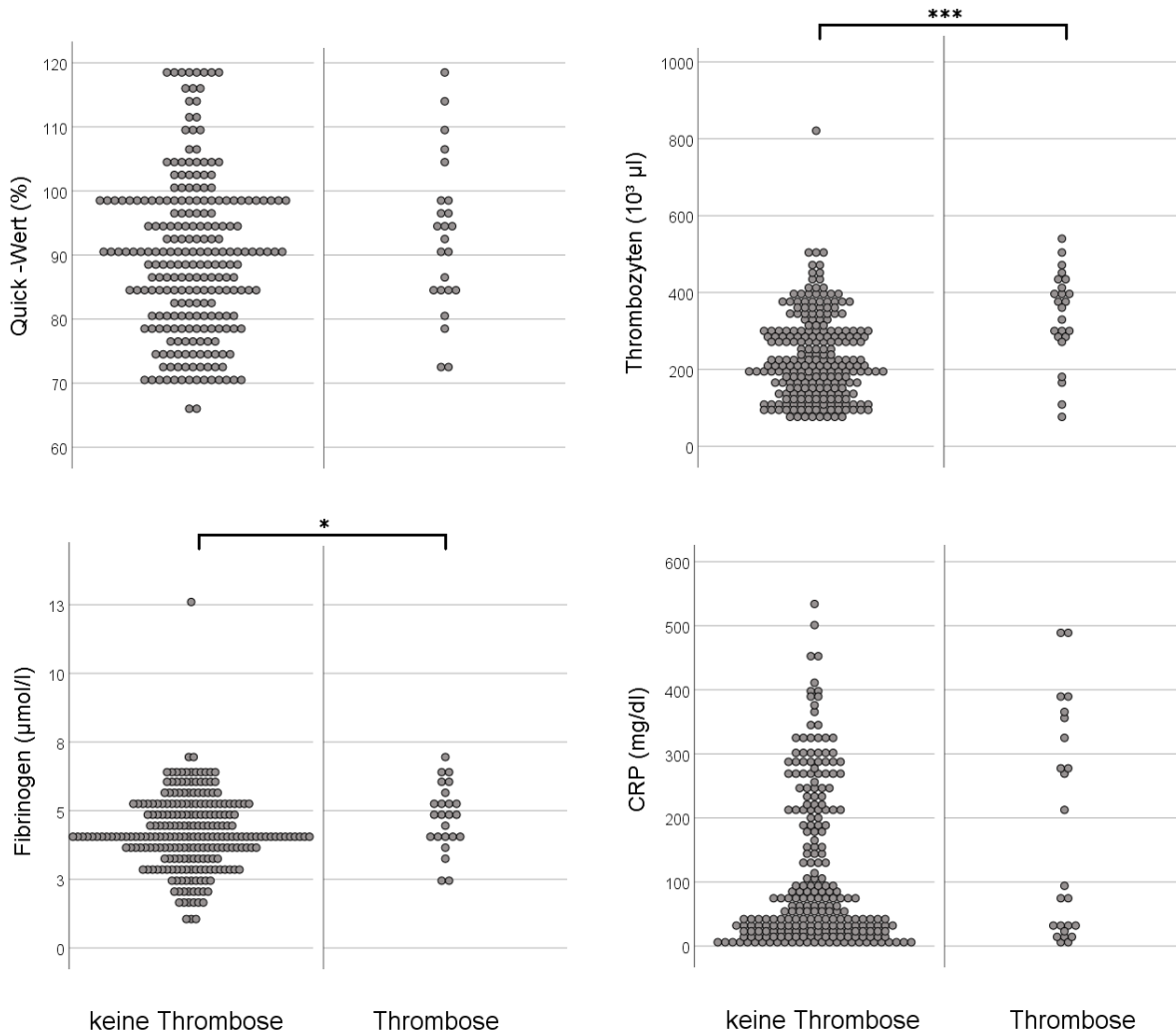


Abb. 12: Vergleich der Laborwerte Quick, Thrombozyten, Fibrinogen und CRP zwischen den Gruppen „keine Thrombose“ (Kontrollgruppe) und „Thrombose“.
 $*p < 0,05$, $***p < 0,001$

Somit konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Thrombosen mit signifikant höheren Thrombozytenzahlen sowie höheren Werten von Fibrinogen assoziiert ist, wohingegen mit dem Quick-Wert kein Zusammenhang besteht.

Zwischen den unterschiedlichen Primärtumoren zeigten sich lediglich beim CRP-Wert signifikante Unterschiede ($p=0,042$, Kruskal-Wallis-Test). Die paarweisen

Unterschiede zeigten einen sign. Unterschied zwischen C50.4 (M=79.39, SD=119.758) und C50.8 (154.70, SD137.473).

[Tabelle ev. nur für den Anhang:]

Bericht
CRP (mg/dl)

Primärtumor	N	Std.-		Minimum	Median	Maximum
		Mittelwert	Abweichung			
C50.0	4	40.08	35.423	9	37.70	76
C50.1	10	87.14	108.449	12	37.50	305
C50.2	8	141.13	161.857	3	103.50	489
C50.3	4	102.75	122.880	38	43.00	287
C50.4	31	79.38	119.758	3	27.00	501
C50.8	75	154.70	137.473	3	89.00	453
C50.9	128	118.27	121.470	2	72.50	534
Insgesamt	260	122.21	127.685	2	64.40	534

Die übrigen Werte zeigten nicht signifikante Unterschiede (alle $p > 0,1$, Kruskal-Wallis-Tests)

3.3.4. Korrelation von Laborwerten und Metastasen

Schließlich wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen den thromboseassoziierten Laborwerten und der Lokalisation und/oder Anzahl an Metastasen, d.h. bei den Subgruppenanalysen, nachweisen lässt. Abbildung 13 zeigt die Laborwerte der Patientinnen mit Hirnmetastasen.

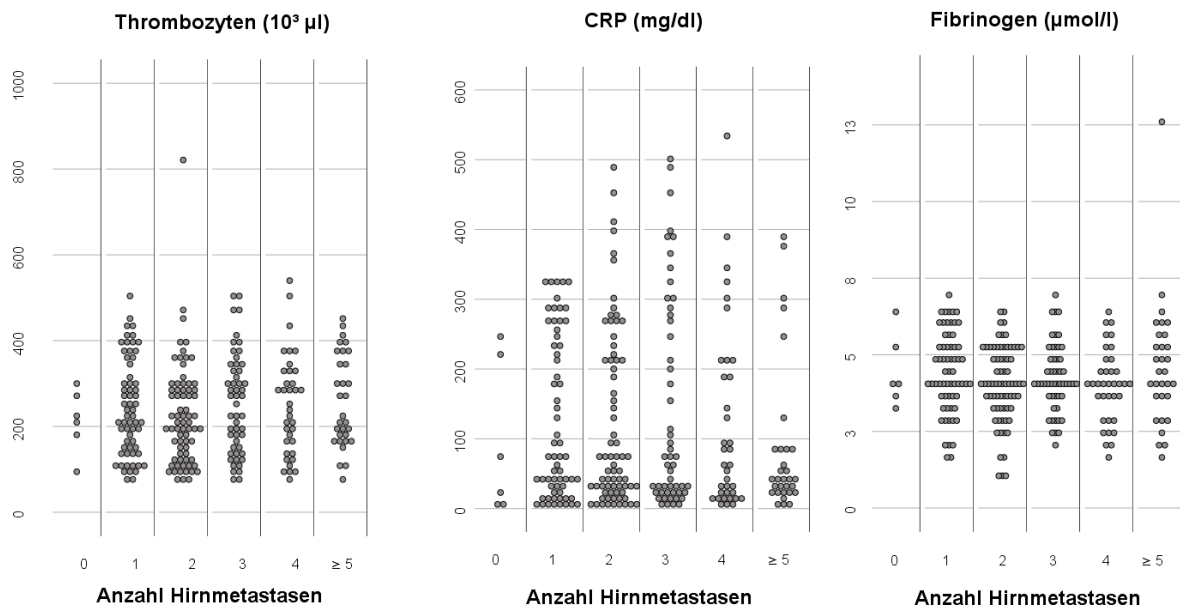


Abb. 13: Vergleich der Laborwerte Thrombozyten, Fibrinogen und CRP zwischen Patientinnen mit unterschiedlicher Anzahl gesicherter Hirnmetastasen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (alle $p > 0,05$, Spearmankorrelationen).

Tabelle 6: Korrelationen

		Hirnmetastasen	
Spearman-Rho	Thrombozyten (10^3 μ l)	Korrelationskoeffizien	.066
		t	
		Sig. (2-seitig)	.290
		N	260
Fibrinogen (μ mol/l)	Korrelationskoeffizien		-.048
		t	
		Sig. (2-seitig)	.438
		N	260
CRP (mg/dl)	Korrelationskoeffizien		-.037
		t	
		Sig. (2-seitig)	.555
		N	260

3.4. Multivariate Untersuchungen

Das Auftreten von Thrombosen stellt eine dichotome Variable dar (Ja / Nein). Hier kann die logistische Regression verwendet werden, um eine multivariate Untersuchung durchzuführen. Eine Voraussetzung für die Anwendung einer log.

Regression ist, dass keine Multikollinearität vorliegen sollte (dies wären starke Zusammenhänge zwischen den Variablen). Um dies zu prüfen wurden die Toleranzwerte zu den stetigen Variablen berechnet:

	Toleranz
Quick -Wert (%)	0.99
Thrombozyten (10 ³ µl)	0.918
Fibrinogen (µmol/l)	0.943
CRP (mg/dl)	0.975

Die obigen Werte sind deutlich größer als 0.2 → Es liegt also keine Multikollinearität vor. Damit ist die Modellvoraussetzung erfüllt.

In der Regressionsanalyse nach Nagelkerke waren von allen Variablen lediglich die Thrombozyten signifikant ($p=.003$). Das Thromboserisiko steigt mit steigender Thrombozytenzahl, Hazard Ratio (HR) =1.007. Für die anderen Variablen ergaben sich extrem große Hazard Ratios. Deshalb wurde noch ein zweites Modell berechnet, in welchem nur die Thrombozyten und Fibrinogen enthalten waren. Zur Berechnung der Power wurde das Programm G*Power 3.1.9.2 verwendet.

Es ergaben sich die folgenden Parameter:

<i>Modellzusammenfassung</i>			
Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	141.809 ^a	.068	.148

a. Schätzung beendet bei Iteration Nummer 6, weil die Parameterschätzer sich um weniger als .001 änderten.

Das Modell ist als brauchbarer als das erste einzuschätzen, da die Hazards Ratios beide in einem realistischen Bereich liegen und zudem alle nicht signifikanten Variablen unberücksichtigt blieben.

Als Fazit der Multivariaten Untersuchungen folgte lediglich eine Signifikanz bzgl. der Thrombozyten. Für die Thrombozyten ergab sich eine Power von 0.98892 (bei einem Alpha von 0.05, als Berechnungsgrundlage wurde der Mann-Whitney-Test verwendet). Der Einfluss von Fibrinogen war dagegen nicht signifikant. Für Fibrinogen lag die Power bei 0.47891 (bei einem Alpha von 0.05, als Berechnungsgrundlage wurde der Mann-Whitney-Test verwendet).

4. Diskussion

Bei Tumorpatienten liegt ein erhöhtes Thromboserisiko vor. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwiefern eine Metastasierung gynäkologischer Tumoren mit einer erhöhten Rate an Thrombosen vergesellschaftet ist. Weiterhin sollten mögliche Risikofaktoren untersucht und die prädiktive und prognostische Bedeutung von Laborwerten als Biomarker für das Thromboserisiko sollte evaluiert werden. Die Arbeit soll das Risikoprofil von gynäkologischen Tumorpatientinnen im Hinblick auf potenziell lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen schärfen, was mittelfristig die Versorgungsqualität dieser Patientinnen verbessern könnte.

4.1. Patientinnen und klinisch-pathologische Charakteristika

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Daten von 260 Patientinnen ausgewertet, deren Labor- und histopathologische Charakteristika dann letztlich die Datenbasis für die durchgeführten Korrelationsanalysen bildeten.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 69,2 Jahre (Median 69,5 Jahre), wobei die jüngste Patientin 37 Jahre und die älteste Patientin 93 Jahre alt waren. Die Kohorte bildete daher einen Querschnitt, der für die Epidemiologie der eingeschlossenen Tumorerkrankungen als repräsentativ angesehen werden kann (Nelson *et al.*, 2012; Fischer und Baum, 2014; GEKID, 2014).

In die Untersuchung eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit Mammakarzinom. Für eine valide statistische Aussage waren die Gruppen der Patientinnen mit Vulva-, Cervix- und Endometriumkarzinom als nicht ausreichend groß anzusehen (Sweeting *et al.*, 2004). Die Korrelationsanalysen wurden daher lediglich an Patientinnen mit Mammatumoren vorgenommen.

Über zwei Drittel der Patientinnen (68 %) war zum Studienzeitpunkt mobil, 12% waren bettlägerig. 9% zeigten eine Hemiparese, insgesamt wurden bei 20% der Patientinnen leichtere neurologische Auffälligkeiten diagnostiziert. Ein thrombotisches Geschehen als Zielkriterium unserer Studie zeigten 9 % der Patientinnen.

Das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses im Zuge eines Karzinoms ist bekannt und in der Literatur unterschiedlich hoch beschrieben. Insbesondere bei Brustkrebspatientinnen wurde bisher ein 3 bis 4mal höheres Risiko einer venösen Thromboembolie als bei gesunden Frauen angegeben (Khan *et al.* 2017).

Die Angaben des Anteils an Patientinnen in der internationalen Literatur variieren zwischen 1 und 17%, was möglicherweise auf unterschiedliche Diagnostik sowie unterschiedliche Diagnosezeiträume und Follow-ups zurückzuführen ist (Saphner *et al.*, 1991; Beinse *et al.* 2017). Des Weiteren besteht das Risiko thromboembolischer Ereignisse vor allem durch Metastasierung und Chemotherapie, weshalb der hohe Anteil möglicherweise durch den höheren Anteil fortgeschrittener Tumorerkrankungen in unserem Patientinnenkollektiv zu erklären ist (Walker *et al.* 2016). Zudem waren die Patientinnen in der hier vorliegenden Studie etwas älter. Auf einen möglichen Zusammenhang mit einer zerebralen Metastasierung wird zu einem späteren Zeitpunkt noch einzugehen sein.

Die meisten Patientinnen zeigten eine Metastasierung in Schädel- und Wirbelknochen. Dieses Phänomen beruht bei Mammakarzinomen auf einer aberranten Aktivierung des Smad4-Signalweges, der physiologischerweise tumorsuppressive Wirkung hat (Kang *et al.*, 2005; Awolaran *et al.*, 2016). Der Aktivierung zugrunde liegt eine kooperative Wirkung der Gene für Interleukin 11 und CTGF, die in metastatischen Mammakarzinomen heraufreguliert sind und osteolytische Wirkung entfalten können (Kang *et al.*, 2003; Ren *et al.* 2013). Dies ist von besonderem Interesse, da Interleukin 11 auch den von-Willebrand-Faktor heraufreguliert, was aufgrund der Thrombozytenaggregation aktivierenden Funktion des vWF auf einen möglichen Zusammenhang mit thromboembolischen Ereignissen bei Krebspatienten hindeuten könnte. Diese Überlegungen wurden bisher nur im Tiermodell bestätigt (Tepler *et al.*, 1996; Denis *et al.*, 2001).

Für 98 Mammakarzinompatientinnen lagen auch die histopathologischen Befundberichte vor. Die meisten Patientinnen zeigten ausgedehnte Tumoren mit einer hohen Rate an Lymphknotenmetastasen (tumorpositive Lymphknoten in 72 %). Damit übereinstimmend war auch die Rate an Tumoren relativ hoch, bei denen mikroskopisch eine Blut- oder Lymphgefäßinvasion nachgewiesen werden konnte (10 bzw. 64 %). Damit bestätigt sich der Befund, dass in der Kohorte vor allem Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eingeschlossen waren.

Die Verteilung der Laborwerte in der Patientinnenkohorte zeigte folgendes Bild: Der mittlere Quick-Wert (Prothrombinzeit) betrug 89,72. Der Wert liegt ungefähr im Normbereich für die entsprechende Altersgruppe, somit ergibt sich in der Summe der

Patientinnen keine initiale Hyperkoagulabilität, die Ursache für eine vermehrte Thromboseneigung sein könnte (Levine *et al.*, 1994; Levine, 1997).

Im Hinblick auf die mittlere Thrombozytenzahl zeigte sich bei den untersuchten Patientinnen ein Wert von 243,6 Tsd./ μ l (Standardabweichung 114,6). Dieser Wert liegt im Referenzbereich von 140 – 350 Tsd, was Daten bestätigt, die für das Mammakarzinom und andere Tumorentitäten, wie z. B. das kolorektale Karzinom, bereits vor längerer Zeit erhoben wurden (Tepler *et al.*, 1996; George *et al.*, 2000; Denis *et al.*, 2001). Allerdings fiel eine singuläre Patientin auf, bei der eine stark erhöhte Thrombozytenzahl von 821 Tsd./ μ l festgestellt wurde. Leider ging aus der vorliegenden Dokumentation nicht hervor, ob hierfür eine Ursache, z. B. eine parallel vorliegende hämatoonkologische Grunderkrankung, festgestellt werden konnte.

Der mittlere Fibrinogenspiegel lag in der von uns untersuchten Kohorte bei 4,25 mol/l (bei einer Standardabweichung von 1,350). Eine Patientin wies einen stark erhöhten Fibrinogenwert (12,6 μ mol/l) auf, diese war aber nicht identisch mit der Patientin, welche die bereits beschriebene stark erhöhte Thrombozytenanzahl aufgewiesen hatte.

Interessanterweise zeigte sich in der untersuchten Kohorte ein im Mittelwert deutlich erhöhter CRP-Wert von 122,2 mg/dl. Allerdings zeigte die deskriptive Statistik, dass hier eine starke Streuung zu verzeichnen war und sehr hohe Werte bei einigen Patientinnen hier das Gesamtergebnis stark beeinflussten. So lag der Median bei lediglich 64 mg/dl, die Hälfte der Patientinnen wies also deutlich niedrigere Werte auf. Da der CRP-Wert physiologischerweise allerdings noch einmal deutlich niedriger liegt (< 5 mg/dl), stellt sich die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der onkologischen Grunderkrankung und einem erhöhten CRP-Wert oder einer erhöhten Entzündungsaktivität insgesamt. Dies bestätigt Daten anderer Autoren, die einen Zusammenhang zwischen malignen Tumorerkrankungen (kolorektales Karzinom, Magenkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom) und erhöhten CRP-Spiegeln beschrieben (Erlinger *et al.*, 2004; Lehrer *et al.*, 2005; Coventry *et al.*, 2009; Łukaszewicz-Zajac *et al.*, 2011; Ravishankaran und Karunanithi, 2011). In einigen Entitäten konnte der CRP-Wert sogar als prognostischer Biomarker für das Gesamtüberleben identifiziert werden.

4.2. Versuch der Identifikation prädiktiver Faktoren für das Auftreten eines Thrombosegeschehens: klinisch-pathologische Charakteristika

Nach der Evaluation der zugrunde liegenden klinisch-pathologischen Charakteristika und in Kenntnis des klinischen Verlaufs wurden im nächsten Schritt statistische Korrelationsanalysen vorgenommen, um mögliche Zusammenhänge zwischen diesen Charakteristika und dem Outcome zu untersuchen; das Ziel dieses Vorgehens war die Identifikation möglicher Risikofaktoren bzw. prädiktiver Indikatoren für das Auftreten eines Thrombosegeschehens.

Für das Alter der Patientinnen ergab sich kein Unterschied zwischen den Patientinnen mit Thrombose und der Kontrollgruppe, welche keine Thrombose aufwies. Dieser Befund ist insofern überraschend, als das Alter gemeinhin als Risikofaktor für das Auftreten einer Thrombose bzw. eines thromboembolischen Ereignisses gesehen wird (Einstein *et al.*, 2007; Horsted *et al.*, 2012). Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass aufgrund der onkologisch definierten Einschlusskriterien eine homogene Population höheren Alters untersucht wurde. 74% der Patientinnen waren zwischen 50 und 79 Jahre alt. So gilt eher höheres Alter >80 Jahre als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse bei Tumorpatienten (Jensvoll *et al.* 2015). Der Median der Gruppe ohne Thrombose lag bei 70 Jahren, der Median der Patientinnen mit thromboembolischem Ereignis bei 69 Jahren. Darüber hinaus bestätigen jüngerer Studien, dass Faktoren wie body mass index, Komorbiditäten, genetische Suszeptibilität und schließlich eine Chemotherapie die primären Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis darstellen (Brand *et al.* 2016). Alle Patientinnen der vorliegenden Studie erhielten eine Radio- oder Chemotherapie bzw. eine Kombinationstherapie. Das Auftreten einer Thrombose könnte daher auf eine Kombination mehrerer Risikofaktoren zurückzuführen sein. Somit könnte der Faktor „Alter“ in unserer Untersuchung geringeres Gewicht und weniger Trennschärfe gehabt haben als in anderen Untersuchungen, bei denen auch mehr jüngere Patienten eingeschlossen sind.

Weiterhin wurde untersucht, ob Lokalisation und Anzahl der Metastasen mit der Thrombosewahrscheinlichkeit zusammenhängen. Aufgrund der wenigen Kopfhautmetastasen in der Kohorte wurden hier lediglich Hirnmetastasen mit Knochenmetastasen in Schädel- oder Wirbelknochen verglichen. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Metastase (Hirnmetastase vs. Knochenmetastase) und dem Auftreten eines

Thrombosegeschehens; auch die Anzahl der Metastasen im ZNS-Bereich hatte keinen Einfluss auf die Thrombosewahrscheinlichkeit, obwohl in der Gruppe mit Thrombosen tendenziell weniger Metastasen nachzuweisen waren. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Beide Faktoren scheinen sich daher nicht als prädiktive Biomarker für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses zu eignen.

Auch für den neurologischen Status sowie für die Mobilität der Patientinnen zum Zeitpunkt der Aufnahme ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Thrombosegeschehens. Dies überrascht insofern, als Immobilität ein gesicherter Risikofaktor für das Auftreten von Thrombosen ist (Horsted *et al.*, 2012). Es ist allerdings anzumerken, dass es sich um Patientinnen in einem klinisch-stationären Umfeld handelt, wo davon auszugehen ist, dass eine entsprechende mobilitätsangepasste Thromboseprophylaxe befolgt wurde (Ageno *et al.*, 2002).

4.3. Versuch der Identifikation prädiktiver Faktoren für das Auftreten eines Thrombosegeschehens: Laborparameter

Um zu klären, ob die Laborwerte bei Aufnahme als Hinweis auf eine Thromboseanfälligkeit genutzt werden können, wurden alle Laborwerte zwischen der Thrombosegruppe und der Kontrollgruppe statistisch miteinander verglichen.

Beim Quick-Wert zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich des CRP-Werts fielen erhöhte CRP-Werte bei den Patientinnen mit Thromboembolie auf, allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede zur Gruppe ohne Thrombosen. Demgegenüber ging die Art der Primärtumoren mit Unterschieden im CRP-Wert einher, wobei die Patientinnen mit Primärtumoren C50.4 und C50.8 signifikant unterschiedliche CRP-Werte aufwiesen.

Der CRP-Wert wird häufig als Marker für die Prognose bei Krebspatienten verwendet, wobei höhere CRP-Werte meist mit einer schlechteren Prognose einhergehen, andererseits wiederum fortgeschrittenes Tumorstadium höhere CRP-Werte generiert (Allin *et al.* 2016). Neuere Studien decken allerdings auf, dass eine Korrelation CRP – Prognose nicht ohne das Beachten anderer Faktoren wie BMI, Hormonersatztherapie, Radiotherapie und soziale Faktoren möglich ist (Frydenberg *et al.* 2016; Nelson *et al.* 2017; Busch *et al.* 2018): so weisen Busch *et al.* (2018) sowie Leschak *et al.* (2020) auf den Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und sozialem Stress hin. Nelson *et al.* (2017) spezifizieren diesen allgemeinen

prognostischen Wert in ihrer Auswertung der Daten von 1114 Brustkrebspatientinnen dahingehend, dass der CRP-Wert prognostische Aussagekraft insbesondere für sehr schlanke Frauen hat, also mit dem BMI assoziiert ist. Zum Zusammenhang BMI – CRP gibt es wiederum kontroverse Aussagen, was auf weitere Korrelationen mit Insulin und Östrogenen schließen lässt (Gunter et al. 2016).

Die in der vorliegenden Studie gefundenen erhöhten Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) bei einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen könnten auf eine Akute-Phase-Reaktion hinweisen. Einige Arbeitsgruppen fanden Korrelationen zwischen Akute-Phase-Reaktionen und einem erhöhten Thromboserisiko, wobei es Hinweise gibt, dass CRP prothrombotische Abläufe triggern kann (Roumen-Klappe et al., 2002; Poredos und Jezovnik, 2007; Undas 2017; Poredos et al. 2019).

Demgegenüber hatten jedoch die Patientinnen mit Thrombosen eine signifikant höhere Thrombozytenanzahl und höhere Fibrinogenspiegel. In der Multivariaten Analyse ergab sich schließlich nur für den Zusammenhang Thrombozytenzahl – Thromboserisiko eine Signifikanz bei einer Power von 0.98892, der Einfluss des Fibrinogenspiegels war in dieser Berechnung nicht mehr signifikant.

Der Zusammenhang zwischen erhöhter Thrombozytenzahl und Thromboserisiko ist seit Längerem bekannt, unter anderem auch in Verbindung mit pathologisch erhöhten Thrombozytenzahlen im Rahmen der Polycythämia vera (Keatinge et al., 1986; Griesshammer et al., 1999). Dies scheint insbesondere bei Tumorpatienten eine wesentliche Rolle zu spielen. Unsere Ergebnisse stehen in Einklang mit der CATS-Studie von Simanek et al. (2010) sowie den Ergebnissen von Meikle et al. (2020), welche erhöhte Thrombozytenzahlen als signifikanten Prädiktor bei Brust- und Lungenkarzinomen ermittelten.

Nach aktuellem Wissensstand aus in vitro und Tierversuchen interagieren Tumorzellen und Thrombozyten: auch Thrombozyten aktivieren den tissue factor TF und Faktor VII, Heparanase wird von Thrombozyten exprimiert und erhöht beispielsweise den TF-Spiegel. Schließlich agieren aktivierte Thrombozyten und Leukozyten mit dem Resultat zunächst kleiner Aggregate und sukzessive stärker aggregierenden Thromben (Kedzierska et al. 2013; van der Spuy et al. 2016; Zara et al. 2018). Interessanterweise wiesen allerdings weder die Patientin mit dem auffällig höchsten Thrombozytenwert noch die Patientin mit dem massiv erhöhten Fibrinogenspiegel eine Thrombose auf, weshalb diese Fälle als Ausnahmen bzw. Ausreißer gewertet werden müssen.

Der Einfluss von Fibrinogen auf die Thrombozytenaggregation ist ebenfalls vielfach untersucht worden und in seinen Zusammenhängen bei thromboembolischen Ereignissen bez. Fibrinbildung und Oberflächenreaktion sowie mitwirkenden Enzymen und Proteinen beschrieben worden (Mosesson, 1992; Kamphuisen *et al.*, 1999; Suharti *et al.*, 2002; Undas 2017; Pieters *et al.* 2019).

Es gibt allerdings bisher wenige Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen erhöhten Fibrinogenspiegeln und Thromboserisiko bei Krebspatienten. So fanden Yamashita *et al.* (2014) bei Krebspatienten, darunter auch Brustkrebspatientinnen, erhöhte Fibrinogenspiegel signifikant assoziiert mit einem thromboembolischen Ereignis. Wie Studien der letzten 5 Jahre nahelegen, scheint allein Fibrinogen gamma für ein erhöhtes thrombotisches Risiko bei Krebspatienten verantwortlich zu sein (Paulsen *et al.* 2020). Eine andere Theorie geht davon aus, dass Tumorzellen selbst die Thrombozytenaggregation initiieren, indem sie Wachstumsfaktoren und Enzyme aktivieren und das vorhandene Fibrinogen zur Fibrinogen-Oberflächenreaktion nutzen (Mego *et al.* 2015; Zara *et al.* 2018). Zum Einfluss von Fibrinogen auf das thrombotische Geschehen in Karzinomen sind daher noch weitere Untersuchungen notwendig.

Der Vergleich der histopathologischen Parameter Tumorausdehnung, Nodalstatus, Blut- und Lymphgefäßinvasion und dem Auftreten einer Thrombose sowie der Anzahl der nachgewiesenen Hirnmetastasen wurde an der Subgruppe jener Mammakarzinompatientinnen untersucht, von denen ein histopathologischer Befundbericht vorlag. Auch hier zeigte sich zwischen allen untersuchten Parametern kein signifikanter Zusammenhang.

In der vorliegenden Studie konnten damit nur die Laborwerte der Thrombozyten als Marker für das Thromboserisiko bei Patientinnen mit Mammakarzinomen bewertet werden. Diese Ergebnisse bestätigen die bisherigen internationalen Berichte.

5. Zusammenfassung

Tumorpatienten zeigen ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Embolien; die Bedeutung einer Metastasierung in das Zentralnervensystem (ZNS) für das Thromboserisiko wurde hierbei insbesondere für gynäkologische Tumorerkrankungen bislang unzureichend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher retrospektiv die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nach ZNS-Metastasierung gynäkologischer Tumoren an einer Kohorte von 260 Patientinnen untersucht werden, die sich in den Jahren 2009-2015 zur Behandlung in der Klinik befanden, komplette klinisch-pathologische Charakteristika sowie Laborwerte vorlagen. Bei 98 Mammakarzinompatientinnen lag zusätzlich der histopathologische Befundbericht vor. Es sollten mögliche Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei diesen Patientinnen vergesellschaftet waren.

Die statistische Analyse mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigte, dass die Laborwerte der Thrombozytenzahl sowie der Fibrinogenspiegel signifikant mit dem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses verknüpft sind. In der Multivariaten Analyse ergab sich nur noch für die Thrombozytenzahl ein signifikanter Zusammenhang mit einem thromboembolischen Ereignis bei den Mammakarzinompatientinnen.

Alle sonstigen klinischen oder tumoreigenen Charakteristika zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit einem thromboembolischen Geschehen; dies galt auch für die Histologie der Tumoren, die Anzahl sowie die Lokalisation der Metastasen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit identifizieren und bestätigen damit einen Labormarker, welcher das Risikoprofil von gynäkologischen Tumorpatientinnen schärft. Dies könnte den klinischen Blick für diese potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen in bestimmten Befundkonstellationen verbessern, wodurch mittelfristig die Versorgungsqualität von gynäkologischen Tumorpatientinnen verbessert werden könnte.

6. Literaturverzeichnis

- Agno, W., Squizzato, A., Ambrosini, F., Dentali, F., Marchesi, C., Mera, V., Steidl, L. und Venco, A. (2002). **Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns**. *Haematologica* 87, 746-750.
- Aharon, A., Sabbah, A. R., Issman, L., Berkovich, H., Coptly, R., Talmon, Y. und Brenner, B. (2018). **Effects of Low-and High-Dose Chemotherapy Agents on Thrombogenic Properties of Extracellular Vesicles Derived from Breast Cancer Cell Lines**. *Thrombosis and haemostasis* 118(03), 480-489.
- Allin, K. H., Bojesen, S. E., Nordestgaard, B. G. (2016). **Inflammatory biomarkers and risk of cancer in 84,000 individuals from the general population**. *International journal of cancer*, 139(7), 1493-1500..
- Awolaran, O., Brooks, S. A. und Lavender, V. (2016). **Breast cancer osteomimicry and its role in bone specific metastasis; an integrative, systematic review of preclinical evidence**. *Breast* 30, 156-171, doi: 10.1016/j.breast.2016.09.017.
- Beinse, G., Berger, F., Cottu, P., Dujaric, M. E., Kriegel, I., Guilhaume, M. N., . Bidard, F. C. (2017). **Circulating tumor cell count and thrombosis in metastatic breast cancer**. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(10), 1981-1988.
- Bevilacqua, M. P. und Gimbrone Jr, M. A. (1987). **Inducible endothelial functions in inflammation and coagulation**. Beitrag präsentiert bei: Seminars in thrombosis and hemostasis.
- Brand, J. S., Hedayati, E., Humphreys, K., Ludvigsson, J. F., Johansson, A. L., Bergh, J., Czene, K. (2016). **Chemotherapy, genetic susceptibility, and risk of venous thromboembolism in breast cancer patients**. *Clinical Cancer Research*, 22(21), 5249-5255.

- Busch, E. L., Whitsel, E. A., Kroenke, C. H., Yang, Y. C. (2018). **Social relationships, inflammation markers, and breast cancer incidence in the Women's Health Initiative.** *The Breast*, 39, 63-69.
- Caine, G. J., Stonelake, P. S., Rea, D. und Lip, G. Y. (2003). **Coagulopathic complications in breast cancer.** *Cancer* 98, 1578-1586.
- Campbell, J. E., Brummel-Ziedins, K. E., Butenas, S. und Mann, K. G. (2010). **Cellular regulation of blood coagulation: a model for venous stasis.** *Blood* 116, 6082-6091.
- Cormio, G., Lissoni, A., Losa, G., Zanetta, G., Pellegrino, A. und Mangioni, C. (1996). **Brain metastases from endometrial carcinoma.** *Gynecologic oncology* 61, 40-43.
- Cormio, G., Pellegrino, A., Landoni, F., Regallo, M., Zanetta, G., Colombo, A. und Mangioni, C. (1995). **Brain metastases from cervical carcinoma.** *Tumori* 82, 394-396.
- Coughlin, S. R. (2005). **Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3, 1800-1814.
- Coventry, B. J., Ashdown, M. L., Quinn, M. A., Markovic, S. N., Yatomi-Clarke, S. L. und Robinson, A. P. (2009). **CRP identifies homeostatic immune oscillations in cancer patients: a potential treatment targeting tool?** *Journal of translational medicine* 7, 102.
- D'Alessio, A., Marchetti, M., Tartari, C. J., Russo, L., Cecchini, S., Lambregts, K. W. und Falanga, A. (2017). **Long term low molecular weight heparin anticoagulant therapy modulates thrombin generation and d-dimer in patients with cancer and venous thromboembolism.** *Cancer investigation* 35(7), 490-499.
- Danenberg, H. D., Szalai, A. J., Swaminathan, R. V., Peng, L., Chen, Z., Seifert, P., Fay, W. P., Simon, D. I. und Edelman, E. R. (2003). **Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice.** *Circulation* 108, 512-515.

- Davie, E. W., Fujikawa, K. und Kisiel, W. (1991). **The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation**. *Biochemistry* 30, 10363-10370.
- Denis, C. V., Kwack, K., Saffaripour, S., Maganti, S., Andre, P., Schaub, R. G. und Wagner, D. D. (2001). **Interleukin 11 significantly increases plasma von Willebrand factor and factor VIII in wild type and von Willebrand disease mouse models**. *Blood* 97, 465-472.
- Duggan, C., Marriott, K., Edwards, R. und Cuzick, J. (2003). **Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer**. *Journal of clinical oncology* 21, 3588-3593.
- Einstein, M. H., Pritts, E. A. und Hartenbach, E. M. (2007). **Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review**. *Gynecologic oncology* 105, 813-819.
- Emons, G. (2009). **Endometriumkarzinom**. *Der Gynäkologe* 42, 799-811.
- Erlinger, T. P., Platz, E. A., Rifai, N. und Helzlsouer, K. J. (2004). **C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer**. *Jama* 291, 585-590.
- Falanga, A., Russo, L. und Verzeroli, C. (2013). **Mechanisms of thrombosis in cancer**. *Thrombosis research* 131, S59-S62.
- Falanga, A., Marchetti, M. und Russo, L. (2015). **The mechanisms of cancer-associated thrombosis**. *Thrombosis research* 135, S8-S11.
- Faul, F. E.-G. (2009). **Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses**. *Behavior Research Methods*, 41, S. 1149-1160.
- Fischer, U. und Baum, F. (2014). **Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms**, Georg Thieme Verlag.

- Frydenberg, H., Thune, I., Lofterød, T., Mortensen, E. S., Eggen, A. E., Risberg, T., Akhlen, L. A. (2016). **Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival.** *Breast cancer research and treatment*, 155(2), 345-354.
- Fuhs, A., Bartholomäus, S., Heidinger, O. und Hense, H.-W. (2014). **Evaluation der Auswirkungen des Mammographie-Screening-Programms auf die Brustkrebsmortalität.** *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 57, 60-67.
- GEKID (2014). **Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas).** URL: [Stand].
- George, M. L., Eccles, S. A., Tutton, M. G., Abulafi, A. M. und Swift, R. I. (2000). **Correlation of plasma and serum vascular endothelial growth factor levels with platelet count in colorectal cancer: clinical evidence of platelet scavenging?** *Clinical Cancer Research* 6, 3147-3152.
- Gøtzsche, P. C. (2012). **Mammography screening: truth, lies, and controversy.** *The Lancet* 380, 218.
- Griesshammer, M., Bangerter, M., Sauer, T., Wennauer, R., Bergmann, L. und Heimpel, H. (1999). **Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count.** *Journal of internal medicine* 245, 295-300.
- Gunter MJ, Wang T, Cushman M, et al. (2015) **Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk.** *J Natl Cancer Inst.* 107(9):djv169. Published 2015 Jul 16.
- Hach-Wunderle, V., Düx, M., Hoffmann, A., Präve, F., Zegelman, M. und Hach, W. (2008). **Therapie bei tiefer Bein-und Beckenvenenthrombose.** *Dtsch Ärztebl* 105, 25-34.
- Horsted, F., West, J. und Grainge, M. J. (2012). **Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis.** *PLoS medicine* 9, 1055.

- Ikeda, U., Takahashi, M. und Shimada, K. (1998). **Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis.** *Clinical cardiology* 21, 11-14.
- Jensvoll, H., Severinsen, M. T., Hammerstrøm, J., Brækkan, S. K., Kristensen, S. R., Cannegieter, S. C., Overvad, K. (2015). **Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort.** *Clinical epidemiology*, 7, 401.
- Kamphuisen, P. W., Eikenboom, J. C., Vos, H. L., Pablo, R., Sturk, A., Bertina, R. M. und Rosendaal, F. R. (1999). **Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions.** *Thrombosis and haemostasis* 81, 680-683.
- Kang, Y., He, W., Tulley, S., Gupta, G. P., Serganova, I., Chen, C.-R., Manova-Todorova, K., Blasberg, R., Gerald, W. L. und Massagué, J. (2005). **Breast cancer bone metastasis mediated by the Smad tumor suppressor pathway.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 13909-13914.
- Kang, Y., Siegel, P. M., Shu, W., Drobnjak, M., Kakonen, S. M., Cordon-Cardo, C., Guise, T. A. und Massagué, J. (2003). **A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone.** *Cancer cell* 3, 537-549.
- Keatinge, W. R., Coleshaw, S. R., Easton, J. C., Cotter, F., Mattock, M. B. und Chelliah, R. (1986). **Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis.** *The American journal of medicine* 81, 795-800.
- Kedzierska M, Czernek U, Szydłowska-Pazera K, et al. (2013) **The changes of blood platelet activation in breast cancer patients before surgery, after surgery, and in various phases of the chemotherapy.** *Platelets*. 24(6):462-468.

- Khan UT, Walker AJ, Baig S, Card TR, Kirwan CC, Grainge MJ. (2017) **Venous thromboembolism and mortality in breast cancer: cohort study with systematic review and meta-analysis.** BMC Cancer. 17(1):747.
- Kniffin, W., Baron, J. A., Barrett, J., Birkmeyer, J. D. und Anderson, F. A. (1994). **The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly.** Archives of Internal Medicine 154, 861-866.
- Lehrer, S., Diamond, E. J., Mamkine, B., Droller, M. J., Stone, N. N. und Stock, R. G. (2005). **C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer.** BJU international 95, 961-962.
- Leschak, C. J., Dutcher, J. M., Haltom, K. E. B., Breen, E. C., Bower, J. E., Eisenberger, N. I. (2020). **Associations between amygdala reactivity to social threat, perceived stress and C-reactive protein in breast cancer survivors.** Social Cognitive and Affective Neuroscience.
- Levine, M. (1997). **Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy.** Thrombosis and haemostasis 78, 133-136.
- Levine, M., Hirsh, J., Arnold, A., Gent, M., Bramwell, V., Pritchard, K., Stewart, D., Warr, D., Goodwin, P. und Samosh, M. (1994). **Double-blind randomised trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer.** The Lancet 343, 886-889.
- Llauradó, M., Ruiz, A., Majem, B., Ertekin, T., Colás, E., Pedrola, N., Devis, L., Rigau, M., Sequeiros, T. und Montes, M. (2012). **Molecular bases of endometrial cancer: new roles for new actors in the diagnosis and the therapy of the disease.** Molecular and cellular endocrinology 358, 244-255.
- Łukaszewicz-Zajęc, M., Mroczko, B., Gryko, M., Kędra, B. und Szmitkowski, M. (2011). **Comparison between clinical significance of serum proinflammatory proteins (IL-6 and CRP) and classic tumor markers (CEA and CA 19-9) in gastric cancer.** Clinical and experimental medicine 11, 89-96.

- Mego, M., Zuo, Z., Gao, H., Cohen, E. N., Giordano, A., Tin, S., Valero, V. (2015). **Circulating tumour cells are linked to plasma D-dimer levels in patients with metastatic breast cancer.** *Thrombosis and haemostasis*, 113(03), 593-598.
- Meikle CK, Meisler AJ, Bird CM, et al. (2020) **Platelet-T cell aggregates in lung cancer patients: Implications for thrombosis.** *PLoS One*. 15
- Moore, K. N., Sill, M. W., Miller, D. S., McCourt, C., De Geest, K., Rose, P. G., Cardenes, H. R., Mannel, R. S., Farley, J. H. und Schilder, R. J. (2012). **A phase I trial of tailored radiation therapy with concomitant cetuximab and cisplatin in the treatment of patients with cervical cancer: A gynecologic oncology group study.** *Gynecologic oncology* 127, 456-461.
- Morgan, M. A., Iyengar, T. D., Napiorkowski, B. E., Rubin, S. C. und Mikuta, J. J. (2002). **The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer.** *Gynecologic oncology* 84, 67-71.
- Mosesson, M. (1992). **The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis.** Beitrag präsentiert bei: Seminars in hematology.
- Nelson, H. D., Zakher, B., Cantor, A., Fu, R., Griffin, J., O'Meara, E. S., Buist, D. S., Kerlikowske, K., van Ravesteyn, N. T. und Trentham-Dietz, A. (2012). **Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis.** *Annals of internal medicine* 156, 635-648.
- Nelson, S. H., Brasky, T. M., Patterson, R. E., Laughlin, G. A., Kritz-Silverstein, D., Edwards, B. J., LaCroix, A. Z. (2017). **The association of the c-reactive protein inflammatory biomarker with breast cancer incidence and mortality in the women's health initiative.** *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 26(7), 1100-1106.
- Onitilo, A. A., Doi, S. A., Engel, J. M., Glurich, I., Johnson, J. und Berg, R. (2012). **Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: a population-based experience.** *Thrombosis research* 130, 27-31.

- Ozier, Y., Dubourg, O., Farcot, J.-C., Bazin, M., Jardin, F. und Margairaz, A. (1984). **Circulatory failure in acute pulmonary embolism**. *Intensive care medicine* 10, 91-97.
- Paulsen, B., Skille, H., Smith, E. N., Hveem, K., Gabrielsen, M. E., Brækkan, S. K., Hansen, J. B. (2020). **Fibrinogen gamma gene rs2066865 and risk of cancer-related venous thromboembolism**. *haematologica*, 105(7), 1963-1968.
- Pieters M, Wolberg AS. (2019) **Fibrinogen and fibrin: An illustrated review**. *Res Pract Thromb Haemost.* 3(2):161-172.
- Piura, E. und Piura, B. (2012). **Brain metastases from endometrial carcinoma**. *ISRN oncology* 2012.
- Poredos, P. und Jezovnik, M. (2007). **The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis**. *International Angiology* 26, 306.
- Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik MK. (2019) **In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate**. *Arch Med Sci.* 15(2):393-401.
- Prat, A. und Perou, C. M. (2011). **Deconstructing the molecular portraits of breast cancer**. *Molecular oncology* 5, 5-23.
- Ramachandran, R., Noorbakhsh, F., DeFea, K. und Hollenberg, M. D. (2012). **Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges**. *Nature reviews Drug discovery* 11, 69-86.
- Ravishankaran, P. und Karunanithi, R. (2011). **Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients**. *World journal of surgical oncology* 9, 18.

- Ren, L., Wang, X., Dong, Z., Liu, J., Zhang, S. (2013). **Bone metastasis from breast cancer involves elevated IL-11 expression and the gp130/STAT3 pathway.** *Medical oncology*, 30(3), 634.
- Rodriguez, A. O., Wun, T., Chew, H., Zhou, H., Harvey, D. und White, R. H. (2007). **Venous thromboembolism in ovarian cancer.** *Gynecologic oncology* 105, 784-790.
- Roumen-Klappe, E. M., den Heijer, M., van Uum, S. H., van der Ven-Jongekrijg, J., van der Graaf, F. und Wollersheim, H. (2002). **Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis.** *Journal of vascular surgery* 35, 701-706.
- Sabir, I., Khavandi, K., Brownrigg, J. und Camm, A. J. (2014). **Oral anticoagulants for Asian patients with atrial fibrillation.** *Nature Reviews Cardiology* 11, 290-303.
- Samama, M.-M. (2000). **An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study.** *Archives of internal medicine* 160, 3415-3420.
- Saphner, T., Tormey, D. und Gray, R. (1991). **Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer.** *Journal of Clinical Oncology* 9, 286-294.
- Satoh, T., Matsumoto, K., Uno, K., Sakurai, M., Okada, S., Onuki, M., Minaguchi, T., Tanaka, Y., Homma, S. und Oki, A. (2008). **Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors.** *British journal of cancer* 99, 1034-1039.
- Schouten, M., Wiersinga, W. J., Levi, M. und Van Der Poll, T. (2008). **Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis.** *Journal of leukocyte biology* 83, 536-545.
- Schwarz, E., Freese, U. K., Gissmann, L., Mayer, W., Roggenbuck, B., Stremlau, A. und zur Hausen, H. (1985). **Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells.**

- Secord, A. A., Geller, M. A., Broadwater, G., Holloway, R., Shuler, K., Dao, N.-y., Gehrig, P. A., O'Malley, D. M., Finkler, N. und Havrilesky, L. J. (2013). **A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer.** *Gynecologic oncology* 128, 65-70.
- Simanek, R., Vormittag, R., Ay, C., Alguel, G., Dunkler, D., Schwarzing, I., Steger, G., Jaeger, U., Zielinski, C. und Pabinger, I. (2010). **High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS).** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8, 114-120.
- Sorosky, J. I. (2012). **Endometrial cancer.** *Obstetrics & Gynecology* 120, 383-397.
- Stein, P. D., Hull, R. D., Patel, K. C., Olson, R. E., Ghali, W. A., Brant, R., Biel, R. K., Bharadia, V. und Kalra, N. K. (2004). **D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review.** *Annals of internal medicine* 140, 589-602.
- Suharti, C., Gorp, E., Setiati, T. E., Dolmans, W., Djokomoeljanto, R. J., Hack, C. E., Cate, H. t. und van der Meer, J. W. (2002). **The role of cytokines in activation of coagulation and fibrinolysis in dengue shock syndrome.** *Thromb Haemost* 87, 42-46.
- Sweeting, M. J., Sutton, A. J. und Lambert, P. C. (2004). **What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data.** *Statistics in medicine* 23, 1351-1375.
- Swystun, L. L., Mukherjee, S. und Liaw, P. C. (2011). **Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9(11), 2313-2321.
- Tepler, I., Elias, L., Smith, J. W., 2nd, Hussein, M., Rosen, G., Chang, A. Y., Moore, J. O., Gordon, M. S., Kuca, B., Beach, K. J., Loewy, J. W., Garnick, M. B. und Kaye, J. A. (1996). **A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy.** *Blood* 87, 3607-3614.

- Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H. und Cannegieter, S. C. (2013). **Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis**. *Blood* 122, 1712-1723.
- Undas, A. (2017). **Prothrombotic fibrin clot phenotype in patients with deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a new risk factor for recurrence**. *BioMed research international*, 2017.
- Uno, K., Homma, S., Satoh, T., Nakanishi, K., Abe, D., Matsumoto, K., Oki, A., Tsunoda, H., Yamaguchi, I. und Nagasawa, T. (2007). **Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer**. *British journal of cancer* 96, 290-295.
- van der Spuy WJ, Augustine TN. (2016) **Ultrastructural investigation of the time-dependent relationship between breast cancer cells and thrombosis induction**. *Micron*. 90:59-63.
- van Mackelenbergh, M., Maass, N., Jonat, W. und Hilpert, F. (2015). **Ovarialkarzinom und Präkanzerosen**. *Der Gynäkologe*, 1-6.
- Virchow, R. (1856). **Über capilläre Embolie**. *Virchows Archiv* 9, 307-308.
- Virchow, R. L. K. und Beneke, R. (1910). **Thrombose und Embolie (1846-1856)**, Bd. 7, JA Barth.
- von Tempelhoff, G.-F., Nieman, F., Heilmann, L. und Hommel, G. (1999). **Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy**. *Clinical hemorheology and microcirculation* 22, 107-130.
- Von Tempelhoff, G., Dietrich, M., Niemann, F., Schneider, D., Hommel, G. und Heilmann, L. (1997). **Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy**. *Thrombosis and haemostasis* 77, 456-461.

- Wagner, P., Bachmann, C., Becker, S. und Fehm, T. (2012). **Aktuelles Therapiekonzept bei primären Ovarialkarzinom.** Frauenheilkunde up2date 6.
- Walker, A. J., West, J., Card, T. R., Crooks, C., Kirwan, C. C., Grainge, M. J. (2016). **When are breast cancer patients at highest risk of venous thromboembolism? A cohort study using English health care data.** Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 127(7), 849-857.
- Walther, A. und Böttiger, B. (2002). **Die akute Lungenarterienembolie.** Der Anaesthesist 51, 427-446.
- Walther, A. und Böttiger, B. W. (2008). **Lungenembolie.** Wiener Medizinische Wochenschrift 158, 610-614.
- Weiss, M., Meyer, M., Siegert, S., Bartenstein, P. und Pfluger, T. (2013). **Metastasierung beim Mammakarzinom trotz histologisch negativem Wächterlymphknoten.** Onkologische Welt 4, 109-115.
- Wessler, S. (1962). **Thrombosis in the presence of vascular stasis.** The American journal of medicine 33, 648-666.
- Wright, T. C., Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J. und Solomon, D. (2007). **2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests.** American journal of obstetrics and gynecology 197, 346-355.
- Yamashita Y, Wada H, Nomura H, et al. (2014) **Elevated fibrin-related markers in patients with malignant diseases frequently associated with disseminated intravascular coagulation and venous thromboembolism.** Intern Med. 53(5):413-419.
- Zarà M, Canobbio I, Visconte C, Canino J, Torti M, Guidetti GF. (2018) **Molecular mechanisms of platelet activation and aggregation induced by breast cancer cells.** Cell Signal. 2018;48:45-53.

Zühlke, C. und Perings, C. (2013). **Lungenembolie**. In: Praxis der Intensivmedizin, Springer, S. 535-545.

zur Hausen, H. (1991). **Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer**. *Virology* 184, 9-13.

zur Hausen, H. (2009). **The search for infectious causes of human cancers: where and why (Nobel lecture)**. *Angewandte Chemie International Edition* 48, 5798-5808.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johanna Magdalena Eisenhofer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Thromboembolische Komplikationen nach ZNS-Metastasierung von gynäkologischen Tumoren: eine retrospektive Analyse am Ernst-von-Bergmann Klinikum Potsdam“

„Thromboembolism after metastases in the central nervous system of gynecological cancers: a retrospective analysis in the Ernst-von-Bergmann Klinikum Potsdam “selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

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

Mein grösster Dank gilt meiner Familie