

**Aus der Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. D. Wallwiener**

**Das Ovarialkarzinom- Einfluss von etablierten
und nicht etablierten Risikofaktoren
zur Abschätzung der Prognose
hinsichtlich Rezidivierung und Langzeitüberleben**

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

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhardt- Karls- Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Sören Bachmann**

**aus
Tübingen**

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. E.-F. Solomayer

2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Fend

Meinen Eltern

1	Einführung.....	1
1.1	Häufigkeit / Epidemiologie des Ovarialkarzinoms	1
1.2	Screening.....	2
1.3	Symptome.....	2
1.4	Pathogenese.....	4
1.5	Risikofaktoren.....	4
1.5.1	Endokrine Risikofaktoren	4
1.5.2	Diät und Umweltfaktoren.....	6
1.5.3	Genetische Faktoren.....	7
1.5.4	Rolle der Prophylaxe bei hereditärem OVCA.....	9
1.6	Anatomische Verhältnisse.....	9
1.7	Ausbreitung	10
1.8	Diagnostik	11
1.9	Bildgebende Diagnostik	12
1.10	Tumormarker.....	13
1.10.1	Risk of Malignancy Index	14
1.11	Histologische Subtypen.....	14
1.12	Sekundäre Ovarialtumore.....	16
1.13	FIGO-Klassifikation.....	16
1.14	Therapie.....	17
1.14.1	Standardtherapie, Staging.....	17
1.14.2	Adjuvante Therapie	19
1.15	Rezidivtherapie.....	19
1.15.1	Platinsensibles Ovarialkarzinom	20
1.15.2	Platinrefraktäres Ovarialkarzinom	20
1.15.3	Operation beim Rezidiv	21
1.16	Nachsorge.....	21
1.17	Fragestellungen	22
2	Krankengut und Methodik	23
2.1	Patientinnenkollektiv.....	23
2.2	Operation.....	23
2.2.1	Stadieneinteilung.....	23
2.2.2	Lymphonodektomie	23
2.2.3	Tumorrest	24
2.2.4	Operateure	24
2.3	Adjuvante Therapie	24
2.4	Tumormarker CA-125.....	25
2.5	Histologie	25
2.5.1	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenkollektiv.....	27
3.2	Operationsstatistik.....	28
3.3	Altersverteilung.....	28
3.4	Durchgeführte Operation.....	29
3.4.1	Erweiterung der Operation.....	30
3.5	Histologische Subtypen.....	31
3.5.1	Histologische Subtypen differenziert nach Stadien	31
3.5.2	Histologie und Grading	32
3.6	Grading.....	32
3.6.1	Grading und FIGO-Stadium.....	32

3.7	Tumorrest	33
3.7.1	Tumorrest unter Berücksichtigung der Histologie	34
3.7.2	Tumorrest – Alter	35
3.8	Tumorstadieneinteilung nach FIGO / TNM	36
3.8.1	FIGO nach Altersgruppe	37
3.9	Tumormarker CA 125	38
3.9.1	CA-125 – Histologie	40
3.9.2	CA-125 – Grading	41
3.9.3	CA-125-Tumorrest	41
3.10	Lymphknotenstatus	42
3.10.1	Anzahl der entfernten/ positiven Lymphknoten	42
3.10.2	Befallene Lymphknoten unter Berücksichtigung der Histologie	43
3.10.3	Nodalstatus und TNM-Stadium	43
3.10.4	Nodalstatus und Grading	44
3.10.5	Nodalstatus und CA-125	44
3.10.6	Lokalisation der positiven Lymphknoten	45
3.10.7	Einseitiger Primärtumor	48
3.11	Adjuvante Chemotherapie	48
3.12	Weitere Malignome	49
3.13	Rezidiv	50
3.14	Analyse der prognostischen Faktoren	52
3.14.1	Alter	52
3.14.2	Überleben nach Alter und FIGO-Stadium	54
3.14.3	FIGO	56
3.14.4	Tumorrest	57
3.14.5	Tumorrest FIGO I/II vs. III/IV	59
3.14.6	Darmbefall	62
3.14.7	Tumorhistologie	62
3.14.8	Grading	63
3.14.9	CA-125-Spiegel	67
3.14.10	CA-125-Spiegel-Überleben nach Stadien	68
3.14.11	Überleben in Abhängigkeit der Lymphonodektomie	71
3.14.12	Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie	73
3.14.13	Lymphonodektomie bei R0-resezierten	75
3.14.14	Überleben nach FIGO bei R0	77
3.14.15	Überleben in Abh. des Nodalstatus	79
3.14.16	Überleben in Abhängigkeit von Nodalstatus und Tumorrest	81
3.14.17	Überleben im Stadium T3c – Nodalbefall vs. Peritonealmetastasen	86
3.14.18	Responsestatus nach platinhaltiger Chemotherapie	88
4	Diskussion	91
4.1	Prognose	91
4.1.1	Einfluss des Stadiums	91
4.1.2	Einfluss des Alters	92
4.1.3	Die Bedeutung des Gradings hinsichtlich der Prognose	93
4.1.4	Postoperativer Tumorrest	93
4.1.5	Histologischer Typ	96
4.1.6	Adjuvante Chemotherapie	96
4.1.7	CA-125 Spiegel	98
4.2	Lymphonodektomie	100
4.2.1	Lokalisation der positiven Lymphknoten	101
4.2.2	Lymphknotensampling oder systemische Lymphonodektomie?	102

4.2.3	Lymphonodektomie in Stadium I?	102
4.2.4	Positiver Lymphknoten-Status Indikator für eine schlechte Prognose	103
5	Zusammenfassung.....	106
6	Literaturverzeichnis.....	108
7	Danksagung.....	114

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Übersicht – Charakteristika des Patientenkollektivs.....	27
Tabelle 2: Verteilung der Operationen.....	30
Tabelle 3: Erweiterung der Operation.....	30
Tabelle 4: Histologie – Verteilung der Subtypen.....	31
Tabelle 5: Histologie – Verteilung in Stadium FIGO I/ II im Vergleich zu Stadium III / IV..	31
Tabelle 6: Histologie und Grading.....	32
Tabelle 7: Grading.....	32
Tabelle 8: Grading - Verteilung in FIGO I/ II im Vergleich zu FIGO III/ IV.....	33
Tabelle 9: Tumorrest - Größe.....	34
Tabelle 10: Tumorrest - nach Stadien.....	34
Tabelle 11: Tumorrest - serös vs. nicht-serös.....	35
Tabelle 12: FIGO-Stadien – Verteilung.....	37
Tabelle 13: Medianes Alter (Jahre) nach Stadium.....	37
Tabelle 14: FIGO-Stadien nach Altersgruppen.....	37
Tabelle 15: Patientenkollektiv - präoperative CA-125-Werte - Zusammenfassung.....	38
Tabelle 16: CA-125 – Stadienabhängig I.....	39
Tabelle 17: CA-125 – Stadienabhängig II.....	39
Tabelle 18: CA-125 - Histologie.....	41
Tabelle 19: CA125 – Grading.....	41
Tabelle 20: CA-125-Spiegel und Tumorrest.....	42
Tabelle 21: Nodalstatus - Histologie.....	43
Tabelle 22: Nodalstatus – TNM-Stadien.....	44
Tabelle 23: Nodalstatus – Grading.....	44
Tabelle 24: Nodalstatus - CA-125.....	45
Tabelle 25: Positive Lymphknoten – Verteilung.....	45
Tabelle 26: N+ - Differenziert nach seröser / nicht-seröser Histologie.....	46
Tabelle 27: Verteilung der positiven Lymphknoten.....	47
Tabelle 28: Verteilung der positiven Lymphknoten nach Histologie.....	48
Tabelle 29: Rezidiv - nach Stadien.....	50
Tabelle 30: Zeitpunkt der Rezidive - nach Stadien.....	51
Tabelle 31: Rezidivzeitpunkt in Abh. des Stadiums.....	51
Tabelle 32: Überleben in Abhängigkeit des Alters (*Mittelwert).....	52
Tabelle 33: Überleben in Abh. des Alters nach Stadien (*Mittelwert).....	54
Tabelle 34: Rezidivfreies/ Überleben in Abhängigkeit des FIGO-Stadium.....	56
Tabelle 35: Überleben in Abh. des Tumorestes.....	57
Tabelle 36: Überleben in Abh. des Tumorestes nach Stadien (*Mittelwert).....	59
Tabelle 37: Überleben nach Darmresektion.....	62
Tabelle 38: Überleben in Abhängigkeit der Histologie.....	62
Tabelle 39: Überleben in Abhängigkeit des CA-125-Spiegels (*Mittelwert).....	67
Tabelle 40: Überleben in Abh. des CA-125- Spiegels (*Mittelwert).....	69
Tabelle 41: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie (*Mittelwert).....	71
Tabelle 42: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie (*Mittelwert).....	73
Tabelle 43: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie und des Tumorestes (*Mittelwert). 75	75
Tabelle 44: Überleben bei R0- nach FIGO.....	77
Tabelle 45: Lymphonodektomie - Verteilung ausgewählter Parameter.....	78
Tabelle 46: Überleben in Abh. des Nodalstatus (*Mittelwert).....	79
Tabelle 47: Nodalstatus – Tumorrest (*Mittelwert).....	81
Tabelle 48: Überleben im Stadium T3c – in Abh. des Nodalstatus.....	86
Tabelle 49: Überleben im Stadium T3c- in Abh. des Nodalstatus.....	86
Tabelle 50: Rezidivfreies Überleben im Stadium T3c - in Abh. des Nodalstatus.....	87

Tabelle 51: Überleben in Abh. des Rezidivzeitpunktes (*Mittelwert).....	88
Tabelle 52: Nodalstatus nach Stadien	100

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970-2002 (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002).....	1
Abbildung 2: Ovarialkarzinom – Symptome bei Diagnosestellung (Mehrfachnennung möglich)	3
Abbildung 3: Ovarialkarzinom - Risikofaktoren	6
Abbildung 4: Ovarialkarzinom- Risiko bei hereditären Formen	8
Abbildung 5: Pelvine und paraaortale Lymphknoten	11
Abbildung 6: Ovarialkarzinom - Histologie.....	15
Abbildung 7: UICC / FIGO – Klassifikation (Rochet, Mermet et al. 1982).....	17
Abbildung 8: Ovarialkarzinom - Stagingoperation.....	18
Abbildung 9: Operationsstatistik der Jahre 2000-2007 (Jahr 2007: Januar bis einschl. Juni) .	28
Abbildung 10: Altersverteilung der Patientinnen.....	29
Abbildung 11: Tumorrest nach Altersgruppe.....	35
Abbildung 12: Tumorrest in Abhängigkeit der Altersgruppe	36
Abbildung 13: CA-125-Spiegel nach FIGO.....	40
Abbildung 14: Adjuvante Therapie.....	49
Abbildung 15: Rezidiv in Abh. von FIGO I/II vs. III/IV	51
Abbildung 16: Überleben bei R0 für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre.....	53
Abbildung 17: Überleben bei Tumorrest für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre.....	53
Abbildung 18: Überleben in FIGO I/II für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre.....	54
Abbildung 19: Überleben in FIGO III/IV für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre ...	55
Abbildung 20: Überleben nach FIGO-Stadium	56
Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben nach FIGO	57
Abbildung 22: Überleben in Abhängigkeit des Tumorrestes.....	58
Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorrestes	58
Abbildung 24: Überleben in Abhängigkeit des Tumorrestes - FIGO I/II	60
Abbildung 25: Überleben in Abh. des Tumorrestes - FIGO III/IV	60
Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben - FIGO I/II.....	61
Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben - FIGO III/IV	61
Abbildung 28: Überleben in Abh. der Histologie	63
Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Histologie.....	63
Abbildung 30: Überleben in Abhängigkeit des Gradings – FIGO I/II vs. II/IV (*Mittelwert)	64
Abbildung 31: Überleben in Abh. des Gradings	64
Abbildung 32: Überleben in Abh. des Gradings - FIGO I/II	65
Abbildung 33: Überleben in Abh. des Gradings - FIGO III/IV	65
Abbildung 34: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Gradings.....	66
Abbildung 35: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Gradings FIGO I/II	66
Abbildung 36: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Gradings FIGOIII/IV	67
Abbildung 37: Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels.....	68
Abbildung 38: Rezidivfreies Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels.....	68
Abbildung 39: Überleben in Abh. des CA-125-Siegels - FIGO I/II	69
Abbildung 40: Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels - FIGO III/IV	70
Abbildung 41: Rezidivfreies Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels- FIGO I/II.....	70
Abbildung 42: Rezidivfreies Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels- FIGO III/IV.....	71
Abbildung 43: Überleben in Abhängigkeit der Lymphonodektomie.....	72
Abbildung 44: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie - FIGO I/II.....	72
Abbildung 45: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie - FIGO III/IV	73
Abbildung 46: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie	74
Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie in Stadium I/II.....	74
Abbildung 48: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie in Stadium III/IV .	75

Abbildung 49: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie bei R0-resezierten Patienten	76
Abbildung 50: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie bei Tumorrest.....	76
Abbildung 51: Überleben in Abh. der Lne bei R0 - FIGO I/II	77
Abbildung 52: Überleben in Abh. der Lne bei R0 - FIGO III/IV	78
Abbildung 53: Überleben in Abh. des Nodalstatus.....	79
Abbildung 54: Überleben in Abh. des Lymphknotenindex	80
Abbildung 55: Rezidivfreies Überleben in Abh- des Nodalstatus	80
Abbildung 56: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Lymphknoten-Quotienten.....	81
Abbildung 57: Überleben nodalnegativer Patienten in Abh. des Tumorrestes.....	82
Abbildung 58: Überleben nodalpositiver Patienten in Abh. des Tumorrestes.....	82
Abbildung 59: Überleben in Abh. des Nodalstatus bei R0	83
Abbildung 60: Überleben in Abh. des Nodalstatus bei Tumorrest	83
Abbildung 61: Rezidivfreies Überleben nodalnegativer Patienten in Abh. des Tumorrestes..	84
Abbildung 62: Rezidivfreies Überleben nodalpositiver Patienten in Abh. des Tumorrestes...	84
Abbildung 63: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Nodalstatus ohne Tumorrest ...	85
Abbildung 64: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Nodalstatus bei Tumorrest.....	85
Abbildung 65: Überleben in Abh. des Responsestatus nach platinhaltiger Chemotherapie	89
Abbildung 66: Überleben in Abh. des Responsestatus nach platinhaltiger Chemotherapie FIGO I/II	89
Abbildung 67: Überleben in Abh. des Responsestaus nach platinhaltiger Chemotherapie FIGO III/IV	90

1 Einführung

1.1 Häufigkeit / Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom steht an siebter Stelle der malignen Tumoren der Frau insgesamt und an zweiter Stelle der Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Die häufigsten Tumoren sind das Mammakarzinom, das kolorektale Karzinom und das Endometriumkarzinom vor dem Ovarialkarzinom, welches mit einer Inzidenz von 23 auf 100000 Frauen, bei einer Mortalität von 14,5 auf 100000 Frauen, den siebten Platz einnimmt. Somit ist das Ovarialkarzinom im Verhältnis zu der Anzahl der erkrankten Frauen die häufigste Todesursache der Frau durch gynäkologische Malignome (Bertz and Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006). Im EU-Vergleich zeigt sich ein deutliches Nord-Süd-Gefälle mit hohen Inzidenzen in Litauen, Tschechien, Dänemark, Großbritannien und Österreich. Deutschland befindet sich hierbei im mittleren Drittel. Die niedrigste Inzidenz ist in Südeuropa mit Portugal, Griechenland und Italien nachzuweisen.

Das Ovarialkarzinom ist eine eher seltene Erkrankung und weist mit 0,02 ‰ unter den prämenopausalen und 0,06 ‰ unter den postmenopausalen Frauen niedrige Prävalenzen auf (Whittemore 1994). Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms steigt mit dem Alter stark an und liegt bei Frauen im Alter zwischen 50 und 75 Jahren bei 50 Fällen pro 100000, was ungefähr der doppelten Rate unter jungen Frauen entspricht. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 59 Jahren (Gloeckler Ries, Reichman et al. 2003).

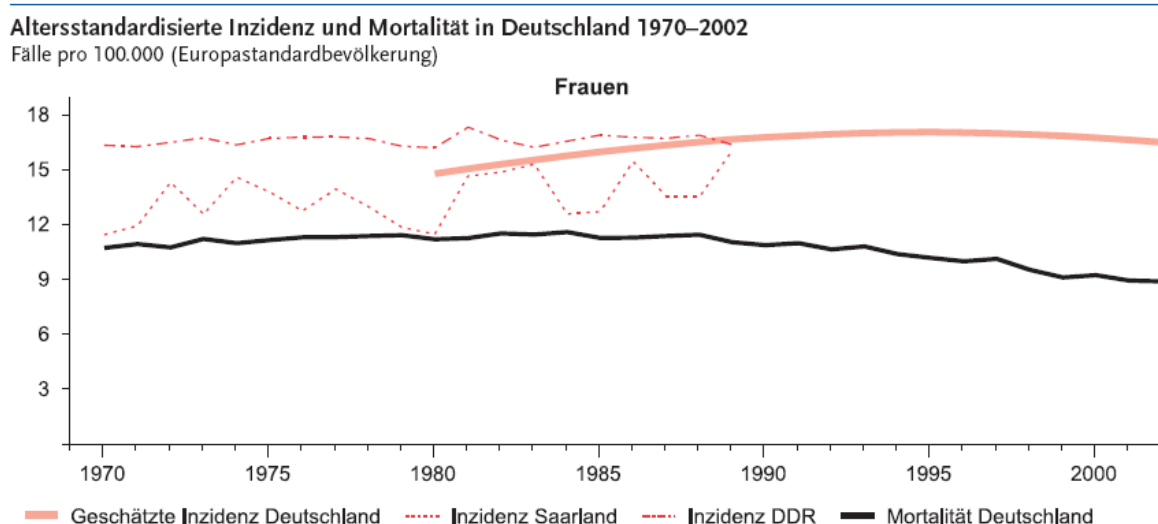


Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1970–2002 (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, 2002)

Seit 1990 ist ein mäßiger Rückgang hinsichtlich der Mortalität zu verzeichnen, was unter anderem einer standardisierten radikaleren Operationstechnik und der Therapie in spezialisierten Zentren zuzuschreiben ist. Dennoch liegt die 5JÜR insgesamt lediglich bei circa 30%.

1.2 Screening

Der Vorteil von Screeninguntersuchungen ist die Möglichkeit Erkrankungen in einem frühen und somit eher heilbaren Stadium zu entdecken. Da keine Studie bisher einen Rückgang der Mortalität durch Screeningprogramme zeigen konnte, kann ein generelles Screening für Ovarialkarzinome, auch in Kombination mit Ultraschalluntersuchungen und CA-125 Messungen, nicht empfohlen werden (AGO Konsensuskonferenz (2002)).

Frauen mit einer positiven Familienanamnese, aber ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hereditären Ovarialkarzinomsyndroms sollten über die begrenzte Aussage einer Screeninguntersuchung aufgeklärt werden. Wenn es sich hierbei um eine postmenopausale Frau handelt, kann ein Screening bestehend aus jährlicher Messung von CA-125 und ein transvaginaler Ultraschall diskutiert werden. Wird bei jungen Frauen die Diagnose eines Ovarial- oder Mammakarzinoms gestellt, sollte an das Vorliegen eines hereditären Karzinomsyndroms gedacht und eine Genanalyse durchgeführt werden. Bei Nachweis einer Genmutation sollten durch einen gynäkologischen Onkologen alle 6-12 Monate Screeninguntersuchungen bestehend aus körperlicher Untersuchung, vaginalem Ultraschall inklusive Farbdoppler und CA-125 Messung durchgeführt werden (Scheuer, Kauff et al. 2002)

1.3 Symptome

Das Ovarialkarzinom weist keine charakteristischen Frühsymptome auf, sondern fällt erst mit fortschreitender Erkrankung durch eher unspezifische Beschwerden auf; dies erklärt die häufige Diagnosestellung erst in fortgeschrittenen Stadien und die entsprechend schlechtere Prognose.

Eine Studie der Mayo Clinic (Yawn, Barrette et al. 2004) zeigte Abdominalkrämpfe als das häufigste Symptom bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Dabei wurde festgestellt, dass Patientinnen im Stadium I und II am häufigsten über Harnblasenbeschwerden und unspezifische Abdominalbeschwerden klagten. In Stadium III und IV hingegen traten am häufigsten Abdominalschmerzen und eine Bauchumfangszunahme auf. Weniger als 25 % der von den Patientinnen geschilderten Symptome waren typisch gynäkologische Beschwerden.

Die Tumoren wurden in 15% während Routineuntersuchungen oder im Rahmen einer Untersuchung wegen anderer Beschwerden entdeckt.

Sowohl bei benignen, als auch bei malignen Tumoren können außerdem unspezifische Symptome wie diskrete Schmerzen oder ein unspezifisches Fremdkörpergefühls auftreten. Des Weiteren klagen Patientinnen über Blutungsanomalien bzw. postmenopausale Blutungen, die sich entweder durch die Hormonaktivität des Tumors oder durch eine Infiltration des Uterus erklären lassen. Die Vorstellung als akutes Abdomen auf Grund einer Stieldrehung oder Ruptur des Tumors tritt selten als Erstsymptom auf. Goff et al. zeigten 2000, dass in Stadium I bzw. II 11% und in Stadium III bzw. IV lediglich 3% der Patientinnen vor Diagnosestellung keinerlei Beschwerden hatten.

Zeichen einer möglichen stattgehabten Metastasierung sind das Vorliegen von Aszites durch Übergreifen des Tumors auf das Bauchfell im Sinne einer Peritonealkarzinose, die Entstehung eines Subileus, Dyspnoe bei Vorliegen eines malignen Pleuraergusses, vaginale Blutungen durch metastatischen Befall oder Infiltration des Uterus und Hämaturie bei Infiltration der ableitenden Harnwege.

In seltenen Fällen kommt es durch hormonproduzierende Tumore zu Virilisierungserscheinungen und postmenopausale Blutungen (Shushan, Paltiel et al. 1996).

Symptome

Bauchschmerzen	50,8%
Zunahme des Leibesumfangs	49,5%
Gastrointestinale Beschwerden	21,6%
Gewichtsabnahme	17,5%
Abnorme Blutung	17,1%
Miktionsbeschwerden	16,4%
Druckgefühl im Becken	5,0%
Kreuzschmerzen	4,9%
Tumor vom Patienten gefühlt	2,8%
keine	0,4%

Morrow CP, Malignant and Borderline Tumors of the Ovary, 1981

Abbildung 2: Ovarialkarzinom – Symptome bei Diagnosestellung (Mehrfachnennung möglich)

1.4 Pathogenese

Die epithelialen Tumore der Ovarien entstehen durch eine Umwandlung der Epithelschicht der Ovaroberfläche. Die molekularen Vorgänge, die zu der Entstehung eines Karzinoms führen, sind unbekannt. Häufig lässt sich jedoch eine Mutation oder Überexpression von Onkogenen wie HER2 c-myc, K-RAS, Akt und dem Tumorsuppressorgen p53 nachweisen. Obwohl Keimbahnmutationen im BRCA 1 / 2 und anderen Genen für einen kleinen Teil der Karzinome eine Rolle spielen, muss die vorherrschende Rolle bei den Vorgängen wie der Reproduktion und Ovulation gesehen werden.

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Ovulationen und der Entstehung einer malignen epithelialen Neoplasie des Ovars wird durch die so genannte Incessant-Ovulation-Hypothese zu erklären versucht. Laut der Incessant-Ovulation-Hypothese erhöht sich die Gefahr der Entstehung eines Karzinoms mit jeder Ovulation deshalb, weil nach jedem Eisprung die durch die Follikelruptur entstandene Wundfläche durch das proliferierende Ovarialepithel geschlossen werden muss. Ein weiterer Risikofaktor hierbei scheint der Kontakt des Epithels mit der stark östrogenhaltigen Follikelflüssigkeit zu sein. Durch diese beiden Faktoren, nämlich der häufige Östrogenkontakt und die erhöhte Zellteilungsanzahl, erhöht sich durch eine zunehmende Zahl von Ovulationen auch die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer malignen epithelialen Neoplasie (Fathalla 1971).

Eine zweite Hypothese sieht eine exzessive Gonadotropinsekretion und die konsekutiv erhöhten Östradiolspiegel, welchen die Ovarien dann ausgesetzt werden, als karzinogen an. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Beobachtung, dass experimentell induzierte Ovarialtumore Gonadotropinrezeptoren besitzen und sich ihr Wachstum durch Östrogen stimulieren lässt (Cramer, Hutchison et al. 1983).

1.5 Risikofaktoren

1.5.1 Endokrine Risikofaktoren

Das sporadische Ovarialkarzinom - ohne eine vererbte Belastung - hat einen Anteil von 90%, wohingegen sich lediglich ca. 5-10% der Ovarialkarzinome im Rahmen hereditärer Tumorsyndrome entwickeln.

Frauen, die eine frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr) und späte Menopause (nach dem 50. Lebensjahr) aufwiesen, dementsprechend viele Ovulationszyklen durchlaufen haben, wiesen ein höheres Risiko auf. Bei höherer Geburtenrate reduziert sich das Risiko mit der ersten Geburt um 40%, mit jeder weiteren Geburt um 10-15% (Hartge, Whittemore et al.

1994). Beim Vergleich von Nulliparae und Frauen welche mehr als sieben Kinder geboren haben ergab sich eine OR von 0,17 (Salazar-Martinez, Lazcano-Ponce et al. 1999).

Durch die Einnahme oraler Antikonzeptiva lässt sich eine 35%ige Risikoreduktion erreichen, wenn eine hormonelle Antikonzeption länger als fünf Jahre durchgeführt wurde, steigt die Risikoreduktion auf 50% (Gross and Schlesselman 1994), (Bandera 2005/12). Diese Risikoreduktion konnte auch bei den hereditären Formen gezeigt werden (Narod, Risch et al. 1998). Modan zeigte hingegen einen Vorteil durch die Einnahme Oraler Antikonzeptiva nur für Nichtmutationsträger, diese konnten das Risiko nur durch eine steigende Anzahl an Schwangerschaften senken (Modan, Hartge et al. 2001). Der protektive Effekt hormoneller Antikonzeption bleibt mindestens 10 bis 15 Jahre nachdem die Einnahme eingestellt wurde bestehen (Bandera 2005/12). Stillen führte zu einer geringen Risikoreduktion auf ein RR von 0,81 (Whittemore, Harris et al. 1992).

Sogar durch operative Eingriffe wie eine Tubenligatur oder durch eine Hysterektomie kann eine Risikoreduktion um 15 bis 80% erreicht werden Eventuell führt der verminderte Blutfluss in die Ovarien nach Tubenligatur zu einer niedrigeren Funktion der Ovarien, was zumindest teilweise die Risikoreduktion von 40-80% nach Tubenligatur erklären könnte (Whittemore, Harris et al. 1992).

Eine weitere Hypothese sieht den verminderten Fluss von potentiell karzinogenen Stoffen durch die Tuben in die Peritonealhöhle nach Hysterektomie oder einer Tubenligatur als protektiven Faktor.

Infertilität erhöht das relative Risiko auf 2,6, genauso wie eine Endometriose und koexistierende Infertilität (Mudugno 2004). Eine Fruchtbarkeitsbehandlung selbst scheint das Risiko nicht zu erhöhen (Bristow and Karlan 1996). Diesen Ergebnissen widersprechen jedoch die Ergebnisse einer Metaanalyse von über 20 Fallkontrollstudien, welche ein RR von 1,27 (95% CI 1.0-1.6) nach Durchführung einer Hormonersatztherapie über eine Dauer von mehr als 10 Jahren zeigte (Garg, Kerlikowske et al. 1998). Außerdem zeigte sich eine Verdopplung des Risikos an einem Ovarialkarzinom zu sterben bei stattgehabter HRT von mehr als 10 Jahren (Rodriguez, Patel et al. 2001).

Ovarialkarzinom - Risikofaktoren

	Relatives Risiko	Lebenszeitrisiko in %
Familiäres Ovarialkarzinomsyndrom	Unklar	30-50
2-3 Verwandte mit Ovarialkarzinom	4,6	5,5 (15 bei Verwandten ersten Grades)
1 Verwandter ersten oder zweiten Grades mit Ovarialkarzinom	3,1	3,7 (5 bei Verwandten ersten Grades)
Infertilität	2,8	
Nulligravidität	1,6	
Keine Risikofaktoren	1	1,8
Stillen	0,81	
Gebrauch Oraler Antikonzeptiva in der Vergangenheit	0,65	0,8
Kinder	0,5	0,6
Tubenligatur	0,59	

(Carlson, Skates et al. 1994)

Abbildung 3: Ovarialkarzinom - Risikofaktoren

1.5.2 Diät und Umweltfaktoren

Zusätzlich zu den vorgenannten Faktoren wird das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken durch Umwelt und Verhaltensfaktoren beeinflusst. So scheint die Ernährung mit einem hohen Gehalt an gesättigten tierischen Fettsäuren und Fleisch mit einem erhöhten Risiko assoziiert zu sein (La Vecchia, Decarli et al. 1987). Vermutlich produzieren Darmbakterien aus tierischen Fetten Östrogene oder östrogenähnliche Substanzen, was die Risikoerhöhung erklären könnte (Shu, Gao et al. 1989). Diese These wird auch durch Migrationsstudien gestützt, in welchen Japanerinnen nach Umzug in die USA ein mit 16/100000 Fällen ein ähnlich hohes Risiko wie Amerikanerinnen haben. In Japan lebende Japanerinnen weisen hingegen lediglich ein Risiko von 6 pro 100000 Fälle pro Jahr.

Im Gegensatz dazu scheint sich eine faserreiche Ernährung und ein hoher Beta-Karotin-Gehalt der Nahrung protektiv hinsichtlich der Entstehung eines Ovarialkarzinoms auszuwirken (OR 0,5) (Slattery, Schuman et al. 1989).

Des Weiteren weisen übergewichtige Patientinnen eine OR von 1,7 auf, was auf einer gesteigerten peripheren Produktion von Östrogenen in den Adipozyten beruhen könnte (Risch, Marrett et al. 1994).

Als weitere Risikofaktoren wurden eine Asbestexposition und der perineale Gebrauch von Talkumpuder als Risikofaktoren mit einem relativen Risiko von 1,0 bis 1,8 beschrieben. Diese Hypothese wird unterstützt durch die histologische Ähnlichkeit von epithelialen Ovarialkarzinomen und Mesotheliomen und legt einen retrograden Transport der Karzinogene in die Peritonealhöhle zu Grunde (Harlow and Hartge 1995), (Cramer 1999).

Zigaretten rauchen erhöht das Risiko an einem muzinösen Ovarialkarzinom zu erkranken (RR 2.1), da das Nikotin einerseits eine Immunsuppression zur Folge hat und andererseits zu einer Upregulation von Enzymen, welche die Karzinogene metabolisieren, führt (Jordan, Whiteman et al. 2006).

1.5.3 Genetische Faktoren

Eine Frau ohne bekannte familiäre Belastung für die Entwicklung eines Karzinoms hat ein Risiko von 1,5% in ihrem Leben an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dieses Risiko erhöht sich auf ca. 5%, wenn eine Verwandte ersten Grades an einem Ovarialkarzinom erkrankt ist, und auf 7%, wenn zwei Verwandte ersten Grades betroffen sind (Carlson, Skates et al. 1994).

Beim hereditären Ovarialkarzinom unterscheidet man das so genannte Brust-Ovarialkarzinom-Syndrom (HBOC) und das hereditäre nichtpolypöse Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC). Das HBOC ist für 85% der erblich bedingten Ovarialkarzinome verantwortlich. Im Rahmen des HBOC-Syndroms, welches durch eine Keimbahnmutation im BRCA1 oder im BRCA2 Gen ausgelöst wird, treten gehäuft Mammakarzinome, Ovarialkarzinome und wahrscheinlich auch Tubenkarzinome auf. BRCA1, welches auf dem Chromosom 17q21 liegt, spielt eine entscheidende Rolle bei der Zellzyklusregulation und der DNA-Reparatur. Das BRCA2-Gen liegt auf Chromosom 13q12-13 und wurde als Tumorsuppressorgen identifiziert. Eine Mutation im Bereich des BRCA1- bzw. BRCA2-Gens kann bei einer von 800 bzw. 1600 Frauen in den USA und Nordamerika nachgewiesen werden (Runnebaum and Stickeler 2001). Das Lebenszeitrisko für eine Trägerin der BRCA1-Mutation an einem Ovarialkarzinom zu erkranken liegt bei 54%. BRCA2-Mutation zeigt mit einem Lebenszeitrisko von 23% eine deutlich niedrigere Penetranz. Da die hereditären Ovarialkarzinome im Schnitt etwa 10 Jahre vor den nicht hereditären Formen auftreten, welche sich im Mittel im Alter von 52 Jahren manifestieren, liegt bei jungen Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine BRCA-Mutation zu Grunde (Narod, Tonin et al. 1994) (Rubin, Benjamin et al. 1996).

Des Weiteren treten im Rahmen des autosomal dominant vererbten hereditären nichtpolypösen Kolorektalkarzinom-Syndrom (HNPCC-Syndrom) unter anderem häufiger

Ovarial- und Endometriumkarzinome auf: Träger dieser Mutation haben ein 3,5-fach erhöhtes Risiko (9-12% Lebenszeitrisiko) an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Watson Lynch 1993). Im Rahmen des ebenfalls autosomal-dominant vererbten Peutz-Jeghers-Syndrom besteht ein Relatives Risiko von 27 an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Giardiello, Brensinger et al. 2000).

Für Frauen, die an einem Mammakarzinom erkrankt sind liegt das Risiko innerhalb der nächsten zehn Jahre an einem Ovarialkarzinom zu erkranken für eine BRCA1-Trägerin bei 12.7% und für eine BRCA2-Trägerin bei 6.8%. Auf Grund der hohen Wahrscheinlichkeit im weiteren Verlauf an einem Karzinom der Ovarien zu erkranken, sollte bei Mammakarzinompatientinnen, die eine BRCA-Mutation tragen eine prophylaktische Adnexektomie diskutiert werden (Narod, Risch et al. 1998). Dies gilt in ganz besonderem Maße für Frauen, bei denen das Mammakarzinom in einem niedrigen Stadium entdeckt wurde, weil für diese Gruppe auf Grund der besseren Prognose die Wahrscheinlichkeit ein sich entwickelndes Karzinom der Ovarien zu erleben am größten ist. Daher sollte sich gerade Patientinnen mit einem FIGO I Stadium einer prophylaktischen Adnexektomie unterziehen, denn 25% sterben an einem Ovarialkarzinom.

Geschätztes Lebenszeitrisiko für BRCA1- und BRCA2-, HNPCC- und FAP-Träger in Prozentangaben

	BRCA1	BRCA2	HNPCC	Peutz-Jeghers-Syndrom	Allgemeinbevölkerung
Mammakarzinom	55-85	50-85			12,5
Ovarialkarzinom	40-50	15-25	9-12	23	1,5
Kolorektalkarzinom	Nicht erhöht	Nicht erhöht	70-90		5
Pankreaskarzinom	< 10	< 10			1,3

Ford D et al J Natl Cancer 1999

Aarnio M et al. Int J Cancer 1995

Abbildung 4: Ovarialkarzinom- Risiko bei hereditären Formen

1.5.4 Rolle der Prophylaxe bei hereditärem OVCA

Besteht bei einer Patientin auf Grund oben genannter Kriterien ein starker Verdacht für das Vorliegen eines familiären Tumorsyndroms bestehen, sollte in diesem Fall eine prophylaktische Adnexektomie durchgeführt werden. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Vorgehen eine sehr effektive Maßnahme zur Prävention von Ovarialkarzinomen ist. Allerdings sollte die Patientin mindestens 35 Jahre, die Familienplanung sollte abgeschlossen sein, die Mutation eines Suszeptibilitätsgenes sollte nachgewiesen oder die Patientin Angehörige einer Hochrisikofamilie sein (Nguyen, Averette et al. 1994) (Kauff, Satagopan et al. 2002).

Die Salpingoophorektomie führt zu einer Risikoreduktion auf weniger als 1% Lebenszeitrisiko. Eine Tubenligatur senkte unter BRCA1 Trägern das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um 60% (OR 0.39) nach Angleichung an Alter, Parität und Gebrauch von oralen Antikonzeptiva. Tubenligatur und die Einnahme oraler Antikonzeptiva gemeinsam erhöhten die Protektivität noch weiter (OR 0.28) (Narod, Sun et al. 2001).

Bei der Entscheidung zur Durchführung einer prophylaktischen Adnexektomie sollte aber die Induktion der Menopause mit den Folgen einer sexuellen Dysfunktion und der Gefahr der Entstehung von Osteoporose mit allen Konsequenzen berücksichtigt werden. Der Versuch, die Funktion der fehlenden Hormone durch exogene Zufuhr im Rahmen einer Hormonersatztherapie wieder her zu stellen, birgt bekanntermaßen Risiken kardiovaskulärer Ereignisse und der Entstehung eines Mammakarzinoms.

1.6 Anatomische Verhältnisse

Die Ovarien haben zwei unterschiedliche Funktionen, zum einen haben sie eine endokrine Funktion, die Produktion von Sexualhormonen, zum anderen sind sie für die Bereitstellung der Keimzellen verantwortlich. Die Ovarien liegen intraperitoneal im hinteren Blatt des ligamentum latum uteri und somit zu beiden Seiten dorsolateral des Uterus.

Die Größe der Ovarien verändert sich im Laufe des Lebens von ca. 4 x 2 x 1 bei der geschlechtsreifen Frau und weist bei der postmenopausalen Frau nur noch die Größe einer Mandel auf.

Das Ovar ist aus vier verschiedenen Schichten zusammengesetzt. Die Oberfläche entspricht dem kubischen Peritonealepithel. Darunter befindet sich die Tunica albuginea, eine derbe Bindegewebskapsel. Dann folgen die Rinde und das Mark, welche sich allerdings nur schwer voneinander trennen lassen. In der Rinde dominieren die ovariellen Follikel mit den Eizellen,

im Mark liegen vor allem Blutgefäße und Bindegewebe. Die Blutversorgung der Ovarien erfolgt auf zwei verschiedenen Wegen: zum einen über die Arteria ovarica, welche direkt aus der Aorta entspringt und das Ovar über das Ligamentum suspensorium ovarii erreicht, zum anderen werden die Ovarien aus einem Ast der Arteria uterina, dem Ramus ovarica, welcher im Ligamentum ovarii proprium verläuft versorgt.

1.7 Ausbreitung

Die Ausbreitung des Ovarialkarzinoms erfolgt auf unterschiedlichen Wegen. Zum einen ist eine Ausbreitung per continuitatem durch Einwachsen in die angrenzenden Organe, wie Tuben und Uterus, zu beobachten. Auf diesem Wege können auch die Parametrien infiltriert werden und durch Kompression des Ureters zu einer Ureterstenose führen.

Ovarialkarzinome können durch Kompression oder Einwachsen in Dünndarm und Dickdarm oder das Mesenterium zu einer Ileussyndromatik führen. Wenn der Tumor den Darm bis in die Mukosa infiltriert hat, ist, insbesondere bei Vorliegen eines muzinösen Tumors, eine Differenzierung zwischen einem primären kolorektalen und einem primären Ovarialkarzinom schwierig. Hier muss eine weitere Charakterisierung des Tumors mittels Histologie und Zytokeratinbestimmungen erfolgen. Bei Vorliegen eines serösen Tumors ist der Ursprung mit sehr großer Wahrscheinlichkeit in den Ovarien zu suchen.

Eine peritoneale Metastasierung tritt meistens früh im Verlauf der Erkrankung auf, da die epithelialen Karzinome sich an der Ovaroberfläche entwickeln. Auf Grund der Tatsache, dass die Flüssigkeit in der Peritonealhöhle laterokolisch in Richtung Zwerchfell fließt, findet man in Probebiopsien häufig in den parakolischen Rinnen und im Bereich des Zwerchfellperitoneums peritoneale Tumorabsiedelungen.

Bei der lymphogenen Metastasierung erfolgt früh eine Ausbreitung entlang der großen Gefäße in das kleine Becken in die Gruppe der pelvinen Lymphknoten und in die Region der Aorta sowie der Nierenarterien zu den paraaortalen und infrarenalen Lymphknotenstationen. In selteneren Fällen tritt auch eine Metastasierung in die inguinalen Lymphknoten auf.

Die regionären Lymphknoten des Ovars sind:

1. Pelvine Lymphknoten

- Lymphknoten an Aa. iliaca interna
- Lymphknoten an Aa. iliaca communes,
- Lymphknoten an Aa. iliaca externa,
- Lymphknoten der Fossa obturatoria
- latero-sakrale Lymphknoten;

2. Paraaortale Lymphknoten im Abdominalbereich (einschließlich retroaortaler, para- und retrokavalen sowie interaortokavalen Lymphknoten);

3. Inguinale Lymphknoten.

Bei einseitigen Ovarialkarzinomen sind die jeweiligen Lymphknoten beider Seiten regionär.

Auch Lymphknoten im Abflussbereich von Peritonealmetastasen (T3/pT3) (z.B. mesokolische) werden als regionäre Lymphknoten gewertet.

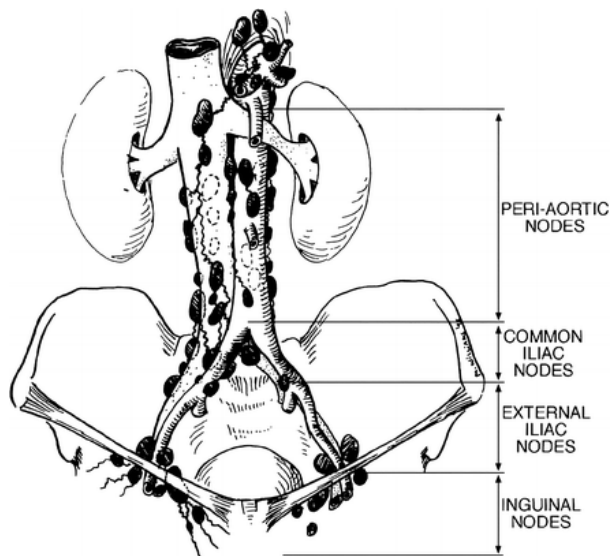


Abbildung 5: Pelvine und paraaortale Lymphknoten

Eine hämatogene Metastasierung ist beim Ovarialkarzinom selten zu beobachten, dennoch zeigt sich in ca. 3% der Fälle eine Ausbreitung in Leber, Lunge und Gehirn. Leber- und Lungenmetastasen treten in zunehmendem Maße im Verlauf der Erkrankung auf, da die bildgebende Diagnostik sehr viel empfindlicher Metastasen detektieren kann und bessere Therapieregime mehr Patientinnen das Auftreten von Metastasen erleben.

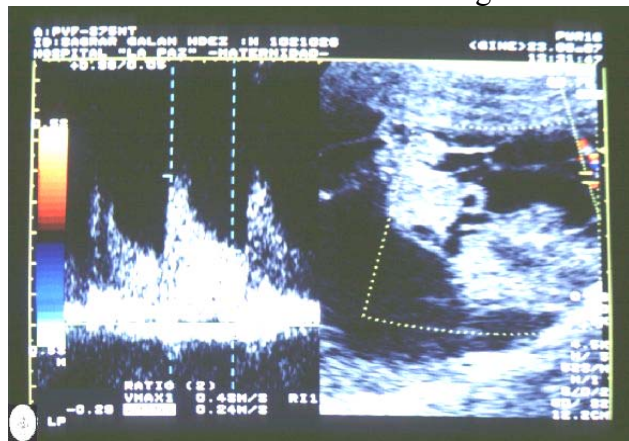
1.8 Diagnostik

Die Diagnose eines Ovarialkarzinoms zu stellen ist auf Grund vorab genannter Faktoren, wie der relativen Symptomarmut oft nicht leicht. Umso wichtiger muss daher bei unklaren Beschwerden differentialdiagnostisch immer an ein Karzinom der Ovarien gedacht werden. Basis ist eine ausführliche Anamnese, welche, wenn vorhanden, die aktuellen Beschwerden möglichst präzise erfragen sollte. Insbesondere sollten hier nach oben erwähnten Symptomen gefragt werden. Des Weiteren sollte die Menarche und die Menopause und eventuell vorhandene Zyklusunregelmäßigkeiten erfragt werden. Auch Gewichtsschwankungen können einen Hinweis auf einen tumorösen Prozess ergeben.

Nach Abschluss der Anamnese erfolgt eine gynäkologische Tast- und Spiegeluntersuchung des Genitale. Eine Kontrolle von Leiste, Axilla und der Supraklavikularregion auf palpable Lymphknoten ist obligat.

1.9 Bildgebende Diagnostik

Der zweite Schritt ist die Durchführung eines Ultraschalls, sowohl abdominal als auch transvaginal. Lässt sich sonographisch Aszites oder eine Peritonealkarzinose nachweisen, so ist dies ein sehr sensitiver Hinweis auf das Vorliegen eines malignen Prozesses. In Kombination mit dem Vorliegen einer Raumforderung im Bereich der Ovarien ist ein primäres Ovarialkarzinom sehr wahrscheinlich. Die Ursache für die Entstehung des Aszites ist unklar, ist aber vermutlich in einem Missverhältnis zwischen gesteigerter Produktion des gereizten Peritoneums und der eingeschränkten Resorption der durch Tumorthromben verlegten Lymphbahnen im Bereich der Zwerchfellkuppeln zu suchen.



Weitere sonographische Zeichen sind solide, nicht hyperechogene Komponenten, Septen mit einer Dicke von mehr als 2-3mm, sowie ein dopplersonographisch nachgewiesener Fluss. Bei der Beurteilung von Befunden sollte immer auch das Alter der Patientin berücksichtigt werden. Wenn sich bei einer Frau im Alter von dreißig Jahren oder jünger ein Tumor palpieren lässt, ist dies lediglich in 3% auf ein malignes Geschehen zurückzuführen. Ist die Frau jedoch zwischen 40 und 50 Jahren alt, liegt die Wahrscheinlichkeit jedoch schon bei 10 bis 15%, ist sie älter als 50 ist in bis zu 35% mit einer bösartigen Neoplasie zu rechnen (Roman, Muderspach et al. 1997).

Bei Patienten bei denen eine Malignität sehr wahrscheinlich ist, sollte eine Computertomographie durchgeführt werden. Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind dem Ultraschall überlegen im Hinblick auf Darstellung der Lokalisation und Ausdehnung ovarieller Raumforderungen. Außerdem lässt sich mittels der Computertomographie sehr oft eine retroperitoneale Lymphadenopathie nachweisen. Leber-sonographie und Röntgenthorax gehören ebenso zum Standard-Staging. Bei Vorliegen eines Pleuraergusses sollte zum Ausschluss einer malignen Genese eine diagnostische

Punktion zur zytologischen Diagnostik erfolgen. Um das Vorliegen eines extraovariellen Tumors auszuschließen sollte eine Koloskopie, Mammographie und eventuell eine Urographie durchgeführt werden.

1.10 Tumormarker

Tumormarker sind verschiedenartige Substanzen, bestehend aus Glykolipiden, Glykoproteinen oder Polypeptiden, die entweder physiologisch vom Körper selbst oder durch den Tumor produziert werden und im Serum nachgewiesen werden können. Für die meisten Krebsentitäten sind in den letzten Jahren verschieden Markerproteine entdeckt worden. Diese sind aber nicht tumorspezifisch und sehr unsicher, da sie eine große Störanfälligkeit aufweisen. Dennoch hat die Bestimmung der Tumormarker zur Verlaufskontrolle einen festen Platz bei der präoperativen Diagnostik erlangt. Da die Halbwertszeit bei ungefähr 5 Tagen liegt, zeigt sich bei optimaler Therapie ein Abfall des initial erhöhten Markers innerhalb von 6 Wochen.

Durch Kontrolle der Tumormarker lässt sich zum einen der operative Eingriff, als auch das Ansprechen einer Chemotherapie überprüfen. Ein erneuter Anstieg des Markers legt das Vorliegen eines Tumorrezidivs nahe. Ein negativer Markerbefund ist jedoch kein Beweis für Rezidivfreiheit, da ein erneuter Progress unter Umständen von einer Zellpopulation ausgehen kann, die ein vom Primarius abweichendes Markerverhalten aufweisen kann. Ein normaler CA-125 Spiegel liegt bei < 35 U/ml. Von einer Erhöhung spricht man bei Werten > 60 U/ml. Es gibt eine Vielzahl von benignen und malignen Erkrankungen, welche mit einem erhöhten CA-125-Spiegel einhergehen können. Bei einer benignen Ursache für einen erhöhten CA-125-Spiegel zeigen sich selten Werte höher als 100-200 U/ml (Brooks 1994). ACOG Obstet Gynecol 2002 zeigten, dass bei postmenopausalen Frauen auf Grund des prozentualen Anstiegs maligner Ursachen, die Bestimmung des CA-125 Serumspiegels einen positiven Vorhersagewert von 97% aufweist.

Bei muzinösen Tumoren sollten zusätzlich CA 72-4 und CA 19-9 bestimmt werden, da diese häufig kein CA-125 exprimieren (Stenmann et al 1995, Engelen et al. 2000). Eine Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (CEA) sollte erfolgen, wenn CA 125 im Normbereich liegt.

Differentialdiagnostisch ist an das Vorliegen eines Meigs-Syndroms, einem benignen Tumor der Ovarien in Kombination mit einem Pleuraerguss und Aszites zu denken, wobei in einzelnen Fällen CA-125-Werte bis zu 1800U/l nachgewiesen werden können (Moran-Mendoza, Alvarado-Luna et al. 2006).

1.10.1 Risk of Malignancy Index

Um maligne Neoplasien von gutartigen Läsionen zu unterscheiden, wurden in der Vergangenheit verschiedene Auswertungssysteme entwickelt. Von allen bekannten Systemen hat sich der von Jacobs entwickelte Risk of Malignancy Index (RMI) als am zuverlässigsten erwiesen. Der RMI setzt sich aus dem Serum CA 125-Wert, bestimmten Ultraschallkriterien, welche mit 1-3 bewertet werden und dem Menopausenstatus (prämenopausal = 1; postmenopausal = 3) zusammen.

$$\text{RMI} = \text{serum CA 125 level} \times \text{ultrasound score} \times \text{menopausal score}$$

Sobald das Produkt dieser Werte 200 übersteigt, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein malignes Geschehen zu Grunde. Nach Jacobs et al. hatten Patienten mit erhöhtem RMI-Wert durchschnittlich ein 42faches Risiko an einem malignen Tumor erkrankt zu sein (Jacobs et al. 1990).

1.11 Histologische Subtypen

Die epithelialen Tumoren des Ovars haben einen Anteil von 95,3%, Keimzelltumoren (2,6%) und Stromatumoren von 1,2%. Die epithelialen Tumoren des Ovars leiten sich vom Deckepithel des Ovars, welches histologisch dem Peritonealepithel entspricht, dem paramesonephrischen Zölom-, Keim-, oder Müllerepithel ab.

Gemäß WHO-Klassifikation unterscheidet man folgende Ovarialkarzinome

- a. Seröse Karzinome
- b. Muzinöse Karzinome
- c. Endometrioide Karzinome
- d. Klarzellige Karzinome
- e. Maligne Brennertumoren
- f. Epitheliale Mischkarzinome
- g. Undifferenzierte Karzinome

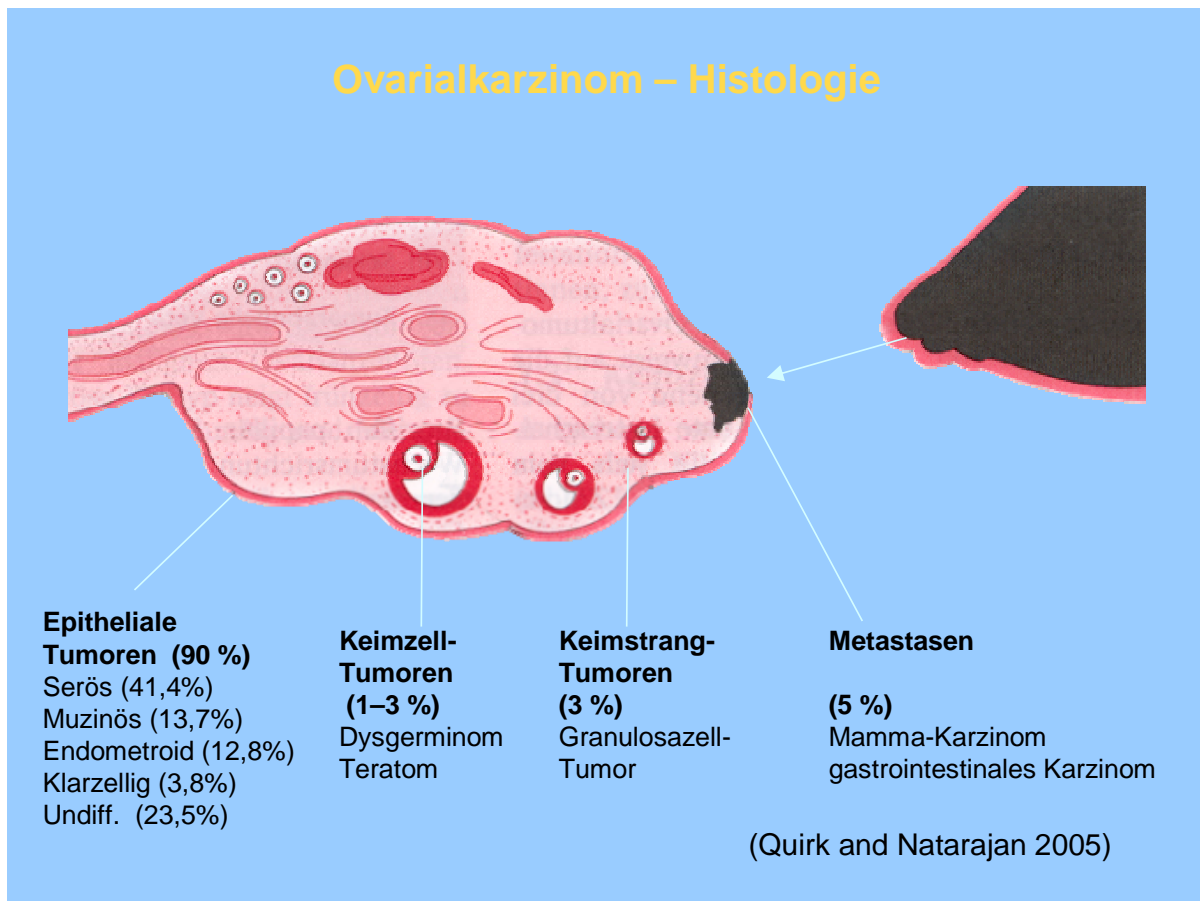


Abbildung 6: Ovarialkarzinom - Histologie

Das **seröse** Karzinom ist mit 41,4% das häufigste. Es zeigt ein aggressives Wachstum und eine früh auftretende Metastasierung. In ca. 60% der Fälle tritt es bilateral auf. Laut dem 22. Annual Report wurden 73,8% aller serösen Karzinome im Stadium III und IV und lediglich 16,2% in Stadium I diagnostiziert (Scully and Armed Forces Institute of Pathology (U.S.) 1979)

Das **muzinöse** Karzinom ist mit 13,7% das zweithäufigste. Das Metastasierungspotential des muzinösen Karzinoms ist im Vergleich zum serösen gering. In 49,2% sind sie auf ein Ovar beschränkt. Lediglich 42,3 % werden im Stadium III und IV diagnostiziert, daher haben muzinöse Karzinome mit 56% die höchste 5JÜR aller epithelialen Tumoren des Ovars. Bei vergleichbarem Stadium unterscheidet sich die Prognose jedoch nicht. Das muzinöse Karzinom ist mit mittleren Durchmessern zwischen 18-20cm das größte aller epithelialen Ovarialneoplasmen (Scully and Armed Forces Institute of Pathology (U.S.) 1979). Bei Vorliegen eines muzinösen Karzinoms sollte, wegen der Möglichkeit einer tumorösen Mitbeteiligung, immer eine Appendektomie durchgeführt werden. Auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit zu den Adenokarzinomen des Gastrointestinaltraktes sollte differentialdiagnostisch immer an die Möglichkeit von Metastasen eines Karzinoms von

Kolon, Appendix, Zervix oder Pankreas, welche jedoch meist bilateral auftreten, gedacht werden.

Das **endometrioid** Karzinom ist mit 12,8% das dritthäufigste. Es bildet Zysten und solide, weiche, markige Knoten, welche häufig Einblutungen aufweisen. Es entwickelt sich häufig auf dem Boden einer Endometriose und ist deutlich weniger aggressiv als das seröse Karzinom. In 10-20% tritt das endometrioid Karzinom synchron mit einem Adenokarzinom des Corpus uteri auf (Heaps, Nieberg et al. 1990) (Zaino, Whitney et al. 2001).

Das **klarzellige** Karzinom ist am häufigsten mit einer Endometriose assoziiert (Nagashio, Toki et al. 1996), ist mit einem Anteil von 3,8% jedoch selten. Obwohl Studien von Hess 2003 und Enomoto 2003 eine gehäuft auftretende Platinresistenz der hellzelligen und muzinösen Karzinome zeigen, weisen sie bessere 5JÜR auf.

1.12 Sekundäre Ovarialtumore

Eine Metastasierung anderer Malignome in die Ovarien wird in der Literatur mit einem Anteil von 10-30% beschrieben. Das Problem an dem metastatischen Befall der Ovarien ist, dass sie muzinösen Tumoren sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch sehr stark ähneln können, was die Zuordnung zum Primärtumor sehr erschwert. Eine besondere Form der Metastasierung in die Ovarien sind Krukenbergtumoren. Der Hauptanteil dieser Adenokarzinome stammt als Abtropfmetastase aus dem Magen. In manchen Fällen ist der Primärtumor so klein, dass er erst Jahre nach einer Ovariectomie entdeckt wird. Patienten mit Krukenbergtumoren sind meist zwischen 40 und 50 Jahre alt. In 80% der Fälle treten sie bilateral auf und haben einen Durchmesser von < 10 cm (Khunamornpong, Suprasert et al. 2006). In sehr viel selteneren Fällen entsteht der Primärtumor im Colon, der Mamma, der Gallenblase, der Zervix, der Appendix oder der Harnblase.

Die Unterscheidung zwischen einem primären Ovarialtumor bzw. einer Metastase eines anderen Tumors ist wegen der unterschiedlichen Therapieansätze von Bedeutung. Wichtige Dienste leistet hier die Immunhistochemie, mittels welcher sich durch Bestimmung des Zytokeratinmusters der wahrscheinliche Ursprungsort der Zellen erkennen lässt.

1.13 FIGO-Klassifikation

Zur Beschreibung des Tumorstadiums wird folgende Stadieneinteilung nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) verwendet. Das klinische Stadium wird nach TNM bestimmt. Die FIGO-Klassifikation unterscheidet beim

Ovarialkarzinom nicht zwischen klinischem und pathologischem Stadium; vielmehr wird dabei nur ein Stadium bestimmt, das eine Zusammenfassung klinischer und pathologischer Befunde darstellt und dem definitiven UICC-Stadium entspricht.

Bei einem auf die Ovarien begrenzten Tumor liegt ein FIGO-Stadium I vor. Sofern die Ausbreitung über die Grenzen der Ovarien im kleinen Becken erfolgt ist, spricht man von einem FIGO-Stadium II; in FIGO III werden Patienten klassifiziert, wenn die Ausbreitung über das kleine Becken stattgefunden hat. Wenn die histopathologische Untersuchung der Lymphknoten eine Metastasierung nachweist, liegt ein FIGO-Stadium IIIc vor, unabhängig von der makroskopischen Ausbreitung des Primärtumors.

UICC / FIGO-Klassifikation

(p)T	M0		M1
	(p)N0	(p)N1	
1a	IA		IV
1b	IB		
1c	IC		
2a	IIA		
2b	IIB	IIIC	
2c	IIC		
3a	IIIA		
3b	IIIB		
3c			

T1	I	Begrenzt auf Ovar(ien)
T1a	Ia	Einseitig: Kapsel intakt, Oberfläche frei
T1b	Ib	Beidseitig: Kapsel intakt, Oberfläche frei
T1c	Ic	Kapselruptur: Tumor an Zelloberfläche; Aszites bzw. Peritoneallavage positiv
T2	II	Ausbreitung im kleinen Becken
T2a	IIa	Beteiligung von Uterus und / oder Tube(n)
T2b	IIb	Weitere Lokalisationen im kleinen Becken
T2c	IIc	Zusätzlich maligne Zellen in Aszites / Peritoneallavage
T3	III	Ausbreitung über Beckengrenzen hinaus (auch regionärer LK-Befall)
T3a	IIIa	Mikroskopische Peritonealmetastasen, auch Metastasen auf der Leberkapsel
T3b	IIIb	Makroskopische Peritonealmetastasen <2cm, auch Metastasen auf der Leberkapsel
T3c	IIIc	Peritonealmetastasen >2cm und / oder LK-Befall
T4	IV	Fernmetastasen (ausgenommen Peritonealmetastasen); Leberparenchyembefall

Abbildung 7: UICC / FIGO – Klassifikation (Rochet, Mermet et al. 1982)

1.14 Therapie

1.14.1 Standardtherapie, Staging

Die Standardoperation, bei einem durch Schnellschnitt gesicherten Ovarialkarzinom, umfasst, im Rahmen einer Längsschnittlaparotomie, die Durchführung einer Hysterektomie, einer bilateralen Salpingoophorektomie und eine Omentektomie. Die Omentektomie sollte je nach Ausdehnung des Befalls infracolicch oder supracolicch erfolgen.

Die chirurgische Tumorreduktion ist wesentlicher Bestandteil der Therapie des Ovarialkarzinoms. Ziel ist, soweit möglich, die totale Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumoranteile.

Ovarialkarzinom - Standardtherapie Staging

- Längslaparatomie
- Peritonealzytologie
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
- Hohe Adnexektomie beidseits
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
- Omentektomie mind. infrakolisch
- Appendektomie bei muzinösem/unklarem Tumortyp
- Bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie

Nur wenn eine optimale Tumorreduktion möglich:
Darmresektion (evtl. auf Grund Kontinuitätswiederherstellung)
Deperitonealisierung /Teilresektion des Diaphragmas?
Splenektomie
Leberteilresektion

Abbildung 8: Ovarialkarzinom - Stagingoperation

Ziele der Primäroperation sind:

- Feststellung der Diagnose und des Stadiums
- Maximale Tumorreduktion
- Schaffen einer optimalen Ausgangslage für eine adjuvante Chemotherapie
- Verbesserung der Symptome durch die Tumorreduktion

Die Rolle der pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie ist in der bisherigen Studienlage uneinheitlich. Eine fertilitätserhaltende Operation mit Erhaltung der kontralateralen Adnexe und des Uterus kommt für junge Patientinnen unter folgenden Umständen in Frage:

- Tumor auf das Ovar beschränkt und intakte Kapsel
- Negative Spülzytologie
- Guter Differenzierungsgrad
- Histologisch nicht hellzelliger Typ

Nach Abschluss der Familienplanung sollte die Operation komplettiert werden.

1.14.2 Adjuvante Therapie

1.14.2.1 Chemotherapie im Stadium I

Man unterscheidet im Stadium I beim Ovarialkarzinom Low Risk und High Risk-Patientinnen. Als Low Risk gelten Patienten mit hochdifferenzierten (G1) Ovarialkarzinomen in Stadium Ia. Diese Gruppe profitiert nicht von einer adjuvanten Chemotherapie, weil die 5JÜR nach adäquatem Staging und chirurgischer Primärtherapie bereits bei mehr als 90% liegt (Thigpen 1999), (Sonoda 2004). Bei Vorliegen eines mäßig bis schlecht differenzierten (G2/3) Ovarialkarzinoms im Stadium Ia, sowie im Stadium Ib und Ic, sollte eine adjuvante Therapie mit Carboplatin/Taxol durchgeführt werden (Zanetta, Rota et al. 1998). In diesen Fällen schwankt die 5-Jahresüberlebensrate zwischen 40-80% (Ahmed, Wiltshaw et al. 1996)

1.14.2.2 Chemotherapie Stadium II-IV

Bei Patienten mit Ovarialkarzinom im Stadium II-IV ist eine postoperative Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen indiziert. Auf Grund der ausgeprägten Nephro- und Neurotoxizität wurde Cisplatin durch Carboplatin ersetzt. Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel zeigte die gleiche Wirksamkeit wie die Kombination von Cisplatin und Paclitaxel, weist gleichzeitig aber eine geringere Toxizität auf (Covens 2002, du Bois 2003). Somit gilt heute als Goldstandard die Kombination von Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² als 3h Infusion über 6 Zyklen im Abstand von jeweils 3 Wochen. Lässt sich nach 3 adjuvanten Therapiezyklen noch keine beginnende Remission nachweisen, hat eine Fortführung keine Erfolgsaussichten.

In zahlreichen Studien wird versucht noch wirksamere Chemotherapien zu entwickeln. Es zeigte sich, dass eine Erhöhung der kumulativen Gesamtdosis von Platin durch Erhöhung der Anzahl der Zyklen nicht zu besseren Ergebnissen hinsichtlich rezidivfreiem Intervalls und der 5JÜR führt.

Es ist momentan keine Konsolidierungstherapie vorhanden, die Vorteile hinsichtlich rezidivfreiem Intervall und Überleben mit sich bringt.

1.15 Rezidivtherapie

Trotz einer deutlich verbesserten operativen Behandlung und adjuvanter Chemotherapie ist bei mehr als 50% der Patienten mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein Rezidiv zu erwarten (Pfisterer, Vergote et al. 2005). Die häufigste Lokalisation für ein Rezidiv nach Ovarialkarzinom ist die Peritonealkarzinose, welche meist mit Aszitesbildung einhergeht. Der

Nachweis einer Peritonealkarzinose lässt sich durch die gynäkologische Untersuchung und die Sonographie erbringen. Lokale und lokoregionäre Rezidive machen mit ca. 20% nur einen kleinen Teil aus, isolierte Lymphknotenrezidive treten nur selten auf. Eine gezielte Rezidivsuche wird allerdings nur bei lokoregionärem Rezidiv und entsprechender Symptomatik empfohlen. Da es bei Vorliegen eines Rezidivs derzeit keine kurative Therapie gibt, sollte die Behandlung neben der Remissionsinduktion auch die Verbesserung der Lebensqualität berücksichtigen.

1.15.1 Platinsensibles Ovarialkarzinom

Patientinnen, deren Ovarialkarzinom auf eine primäre platinhaltige Chemotherapie angesprochen hat (Rezidivfreiheit >12 Monate nach Ende der Primärtherapie), sie also an einem platinsensiblen Karzinom erkrankt sind, profitieren von einem erneuten Therapieversuch mit einem platinhaltigen Regime bei Auftreten eines Rezidivs. Die Wahrscheinlichkeit der erneuten Remissionsinduktion steigt gleichzeitig mit der Zeit, welche bis zum Rezidiv verstrichen ist (Teufel, Nicolai et al. 1991) ,(Pfisterer, Vergote et al. 2005).

Die Remissionsraten beim platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv liegen bei mehr als 30% und sind somit deutlich besser als bei den platinresistenten Rezidiven.

Das mittlere progressionsfreie Überleben liegt bei mehr als 40 Wochen, das mittlere Überleben liegt bei ungefähr 60 Wochen und ist damit etwa doppelt so lange wie bei den platinrefraktären Rezidiven.

Im Gegensatz zum platinrefraktären Ovarialkarzinomrezidiv, ist beim platinsensiblen Rezidiv die Kombinationstherapie Standard in der Therapie, da die Überlegenheit eindeutig belegt ist. Hierbei ist die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen oder seit 2004 die Kombination aus dem Nukleosidanalogen Gemcitabin und Carboplatin über 6 Zyklen möglich. Die Monotherapie mit Carboplatin zeigt in 31% ein Ansprechen, die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Gemcitabin in 47% der Fälle. Die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel erreicht sogar eine Ansprechrate von 54%, diese höhere Ansprechrate wird jedoch durch eine höhere Toxizität erkaufte.

1.15.2 Platinrefraktäres Ovarialkarzinom

Wenn der Tumor unter der primären postoperativen Chemotherapie kein Ansprechen gezeigt hat, das rezidivfreie Intervall kürzer als zwölf Monate ist, oder es unter der Therapie zu einem weiteren Progress gekommen ist, muss von einem platinresistenten Tumor ausgegangen werden. Hierbei werden nur selten Remissionsraten von über 20% erreicht, die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt bei ca. 22 Wochen, das mediane Gesamtüberleben liegt

bei ca. 40 Wochen. Da sich eine erneute platinhaltige Chemotherapie nicht positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt, sind in diesem Fall Monotherapien mit Taxan, Etoposid, Topotecan oder Paclitaxel indiziert, welche Ansprechraten zwischen 0-20% zeigen. Die Ansprechraten lassen sich durch unterschiedliche Kombinationstherapien nicht erhöhen (du Bois and Harter 2006).

1.15.3 Operation beim Rezidiv

Da sich bei primärer Progression, Vorliegen eines Frührezidivs oder Fernmetastasen durch eine erneute operative Intervention kein Überlebensvorteil erreichen lässt, ist es angezeigt in diesem Fall auf eine erneute operative Intervention zu verzichten und eine palliative Behandlung durchzuführen.

Lediglich bei Auftreten eines Rezidivs mit einem freien Intervall von mehr als 12 Monaten, erscheint derzeit ein erneutes operatives Vorgehen sinnvoll. Außerdem sollte durch die Primäroperation möglichst makroskopische Tumorfreiheit erreicht worden sein, oder die Möglichkeit bestehen, durch die weitere Operation Tumorfreiheit zu erreichen. Patientinnen, welche sich in einer Rezidivsituation einer erneuten Operation unterzogen und bei denen eine komplette Resektion der Tumoranteile erreicht wurde, zeigten mit 45,2 zu 19,7 Monaten ein signifikant längeres Überleben (Harter, Bois et al. 2006), (Teufel, Nicolai et al. 1991).

Bei einem lokalisierten Rezidiv ist das Primärziel, durch ein chirurgisches Vorgehen eine R0-Resektion des Rezidivtumorgewebes zu erreichen. Wenn diese Maßgaben nicht erfüllbar sind, stehen die Linderung der durch den Tumor hervorgerufenen Beschwerden und damit die Verbesserung der Lebensqualität im Vordergrund.

1.16 Nachsorge

Empfohlen werden in den ersten drei Jahren nach Primärtherapie Kontrollen im Drei-Monatszyklus, da in den ersten beiden Jahren nach Primärtherapie 80% der Rezidive auftreten. Diese Kontrollen sollten eine dezidierte Anamnese hinsichtlich des Allgemeinzustands, den Nebenwirkungen der Therapie und die für ein Tumorrezidiv typischen Symptome umfassen. Anschließend sollten eine körperliche Untersuchung und ein transvaginaler Ultraschall erfolgen. Des Weiteren stehen an bildgebender Diagnostik noch die Sonographie und die Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie zur Auswahl. In den ersten fünf Jahren sollte jährlich eine Mammographie durchgeführt werden, um eine Zweitneoplasie im Bereich der Mammae im Rahmen eines hereditären Brust-Ovarialkarzinomsyndroms frühzeitig zu entdecken.

Im Gegensatz dazu sollte keine routinemäßige bildgebende Diagnostik der Becken/Thoraxregion mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. Lediglich wenn die Patientin über Beschwerden klagt, welche den Verdacht eines Tumorrezidivs erwecken, sollte weitere Bildgebung erfolgen. Im vierten und fünften Jahr werden diese Kontrollen im halbjährlichen Rhythmus durchgeführt.

Ab dem sechsten Jahr nach Ende der Primärtherapie wird die weitere Nachsorge im Rahmen der jährlichen Krebsvorsorge durchgeführt.

Die Rolle von Tumormarkern, wie z.B. CA-125 beim serösen und CA 72-4 beim muzinösen Ovarialkarzinom bei der Nachsorge ist noch nicht abschließend geklärt. Sicher ist aber, dass ein erneuter Anstieg von CA-125 nach Primärtherapie, mit hoher Sensitivität und Spezifität, auf das Vorliegen eines Rezidivs hinweist. Der Anstieg der Tumormarker lässt sich meistens 3-5 Monate vor dem Auftreten eines klinisch fassbaren Rezidivs nachweisen. Ob jedoch die Patientin von einer Therapie bei isoliertem Markeranstieg ohne klinischradiologische Zeichen eines Rezidivs profitiert ist unklar.

1.17 Fragestellungen

Fragestellung dieser Auswertung war die Untersuchung von Risikofaktoren für das Auftreten einer lymphogenen Metastasierung. Hierbei wurde im Besonderen Wert auf die unterschiedlichen histopathologischen Befunde gelegt.

Des Weiteren wurde der Einfluss eines positiven Nodalstatus unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen untersuchten Lymphknotenstationen auf das rezidivfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben untersucht.

Welche Faktoren begünstigen eine lymphogene Metastasierung? Zeigen unterschiedliche histologische Befunde unterschiedliche Faktoren?

Welchen Einfluss hat ein Lymphknotenbefall im initialen Tumorstadium auf das rezidivfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben?

2 Krankengut und Methodik

2.1 Patientinnenkollektiv

Für die Beurteilung der genannten Fragestellungen stand das Krankengut der Universitätsfrauenklinik Tübingen zur Verfügung. Die untersuchten Patienten wurden zwischen dem 01.01.2000 und dem 30.06.2007 an der Universitätsfrauenklinik operiert.

In die Auswertung eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem histologisch gesicherten primären epithelialen Ovarialkarzinom. Patientinnen, welche sich nach erfolgter Chemotherapie zur Komplettierung der Operation einer Lymphonodektomie unterzogen, sowie Patientinnen, die sich mit einem Rezidiv vorstellten, wurden ausgeschlossen.

In die Auswertung gingen die Daten der 271 Patientinnen ein, welche die oben genannten Kriterien erfüllt haben. Alle eingeschlossenen Patientinnen haben der Auswertung der Daten zugestimmt.

2.2 Operation

Bei jeder Patientin erfolgte, sofern möglich, die Standardoperation bei Ovarialkarzinom. Als inoperabel wurde ein Tumor dann eingestuft, wenn an Beckenwand oder Beckenboden ein so ausgedehnter Tumorbefall vorlag, dass trotz Resektion von Blasenteilen bzw. Darmanteilen keine wesentliche Tumorreduktion erreichbar schien.

2.2.1 Stadieneinteilung

Unter Berücksichtigung aller prae-, intra- und postoperativ gewonnen Befunde erfolgte die Einteilung in ein pTNM- bzw. FIGO-Stadium.

2.2.2 Lymphonodektomie

Bei allen Patientinnen wurde versucht eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchzuführen. Konnte im Rahmen der Operation aber keine Resttumorgröße < 2cm erreicht werden, wurde auf eine Lymphonodektomie (LNE) verzichtet. Verzichtet wurde ebenso, wenn sich die Patientin in einem schlechten Allgemeinzustand befand bzw. unter ausgeprägter Komorbidität litt.

Die pelvinen Lymphknoten wurden seitengetreunt in fünf verschiedene Regionen unterteilt. Es wurden die Regionen iliaca interna, iliaca externa, iliaca communis und die Fossa

obturatoria unterschieden. Die entnommenen paraaortalen Lymphknoten wurden nicht nach Seiten differenziert betrachtet.

2.2.3 Tumorrest

Konnte keine makroskopische R0-Resektion erreicht werden, wurde ein optimales Debulking mit dem Ziel eines möglichst kleinen postoperativen Resttumors durchgeführt. Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit wurden als R0 eingestuft. Bei makroskopischem Tumorrest wurde der Einzelherd mit der größten Ausdehnung dokumentiert und in die vier Gruppen eingeteilt:

- $>0 - \leq 5\text{mm}$
- $>5\text{mm} - \leq 1\text{cm}$
- $1\text{cm} - \leq 2\text{cm}$
- $>2\text{cm}$

2.2.4 Operateure

Die Operationen wurden ausschließlich von onkologisch erfahrenen Operateuren durchgeführt. Bei ausgedehnten Befunden und erforderlichen Resektionen von Darmanteilen, Milz, Blase oder Ureteren wurden die Kollegen der viszeralchirurgischen Abteilung bzw. der urologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen hinzugezogen. Auf diese Weise konnte eine ausgedehnte radikale Operationsweise sichergestellt werden.

2.3 Adjuvante Therapie

Auf eine Chemotherapie wurde bei gut differenzierten Tumoren im Stadium Ia verzichtet. Alle anderen Patientinnen, sowie Patientinnen mit klarzelligen Tumoren in allen Stadien, erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Die adjuvante Chemotherapie erfolgte sowohl in der onkologischen Tagesklinik der Universitätsfrauenklinik Tübingen, als auch in weiteren Einrichtungen der Umgebung. Die Chemotherapie wurde soweit möglich im Rahmen aktueller Studien durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen als Standard angesehen. Bei älteren Patientinnen bzw. Frauen in einem schlechten Allgemeinzustand, bei denen die Standardtherapie nicht angewendet werden konnte, wurde eine Monochemotherapie mit Carboplatin über 6 Zyklen durchgeführt. Bei ausgeprägter hämatologischer oder neurologischer Toxizität wurde eine Reduktion der Dosis bzw. der Anzahl der Zyklen vorgenommen. In einzelnen Fällen ließen sich genaue Daten zur Anzahl der Zyklen der

Chemotherapie, die in externen Einrichtungen stattgefunden haben, nicht retrospektiv erheben.

Folgende Chemotherapieschemata kamen zur Anwendung:

- Carboplatin-Paclitaxel Chemotherapie
6 Zyklen Carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² über 3h alle 3 Wochen
- Carboplatin-Paclitaxel-Gemcitabine-Kombinationschemotherapie im Rahmen der OVAR 9-Studie
6 Zyklen Carboplatin AUC 5 + Paclitaxel 175 mg/m² Körperoberfläche über 3h alle 3 Wochen + Gemcitabine
- Carboplatin Monochemotherapie Tag 1 und 28
6 Zyklen Carboplatin AUC 7 alle 4 Wochen

2.4 Tumormarker CA-125

Die präoperativ bestimmten CA-125-Werte sowie die Werte nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie, wurden dem Labordokumentationsprogramm entnommen. Bei auswärtig voroperierten Patientinnen konnten die präoperativen CA-125-Werte teilweise nicht dokumentiert werden.

Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen.

- ≤ 35 U/l
- $>35 - \leq 500$ U/l
- >500 U/l

Die Gruppe < 35 U/l wurde gewählt, weil diese Werte innerhalb der Norm liegen.

In der Literatur zeigte sich die Höhe des Tumormarkers CA-125 von 500U/l als geeigneter Cut-Off, weshalb auch in dieser Untersuchung nach $>35 - \leq 500$ und >500 unterschieden wurde. Des Weiteren wurden die Daten bezüglich Zweitkarzinomen in der Anamnese dokumentiert. Zur Untersuchung der Therapieergebnisse wurden die behandelnden Fach- bzw. Allgemeinärzte der Patientinnen telefonisch und per Post kontaktiert, um den Zeitpunkt eines stattgehabten Rezidivs und bei verstorbenen Patientinnen das Sterbedatum zu dokumentieren.

2.5 Histologie

Die histopathologische Untersuchung der Operationspräparate, inklusive der Lymphknoten, erfolgte durch 2 Kollegen des Pathologischen Instituts der Universität Tübingen. Die Einteilung der histologischen Subtypen und Zuordnung eines Gradings erfolgte nach den

Prinzipien der WHO-Klassifikation. Hinsichtlich des Differenzierungsgrades eines Ovarialkarzinoms unterscheidet man drei verschiedene Grade: Grad 1 (gut differenziert), Grad 2 (mäßig differenziert), Grad 3 (schlecht differenziert).

Die Daten wurden dem Befunddokumentationsprogramm des Pathologischen Institutes des Universitätsklinikums Tübingen entnommen. Hierbei wurden der histologische Subtyp, der Differenzierungsgrad und die Seite des Primärtumors dokumentiert.

Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der entnommenen Lymphknoten wurden seitengetreunt nach pelvin und paraaortal dokumentiert. Die pelvinen Lymphknoten wurden, sofern möglich, nochmals in die Stationen Iliaca interna, Iliaca externa, Fossa obturatoria und iliaca communis unterteilt.

2.5.1 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden das Programm SPSS, Version 14 SPSS Inc., Chicago, IL., USA) verwendet. Für die Berechnung der Überlebenszeiten wurde unter der Berücksichtigung der zensierten Daten die Kaplan-Meier-Methode verwendet, log-rank-test. zur Berechnung von signifikanten Unterschieden der student t-test und der Mann Whitney-Test. Als Signifikanzlevel wurde ein $p < 0.05$ verwendet. Ergebnisse wurden als Median [oberes / unteres Quartil] dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

PARAMETER	N (%)
Alter bei Erstdiagnose Median (Min. / Max.)	60,7 (25/85)
Altersgruppen <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 52 Jahre • > 52Jahre 	69 (26,4) 192 (73,6)
FIGO <ul style="list-style-type: none"> • I • II • III • IV 	46 (17,1) 26 (9,7) 162 (60,4) 34 (12,7)
Grading <ul style="list-style-type: none"> • G1 • G2 • G3 	17 (6,5) 118 (45,2) 126 (48,3)
Histologie <ul style="list-style-type: none"> • Serös • Endometrioid • Muzinös • Undifferenziert • Klarzellig 	202 (77,4) 25 (9,6) 14 (5,4) 13 (5,0) 7 (2,7)
CA-125 <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 35 U/l • >35 - ≤ 500U/l • >500 U/l 	24 (11,2) 106 (49,8) 83 (39,0)
Tumorrest <ul style="list-style-type: none"> • R0 • <2cm • >2cm 	121 (46,4) 101 (38,7) 39 (14,9)
LN-Status <ul style="list-style-type: none"> • Negativ • Positiv • Nx 	107 (41,0) 110 (42,1) 44 (16,9)
Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> • Kein Rezidiv • Rezidiv ≤ 12Monate • Rezidiv > 12 Monate 	107 (45,9) 48 (20,6) 78 (33,5)

Tabelle 1: Übersicht – Charakteristika des Patientenkollektivs

3.2 Operationsstatistik

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten wurden in den Jahren 2000 bis einschließlich Juni 2007 operiert (s. Abb.).

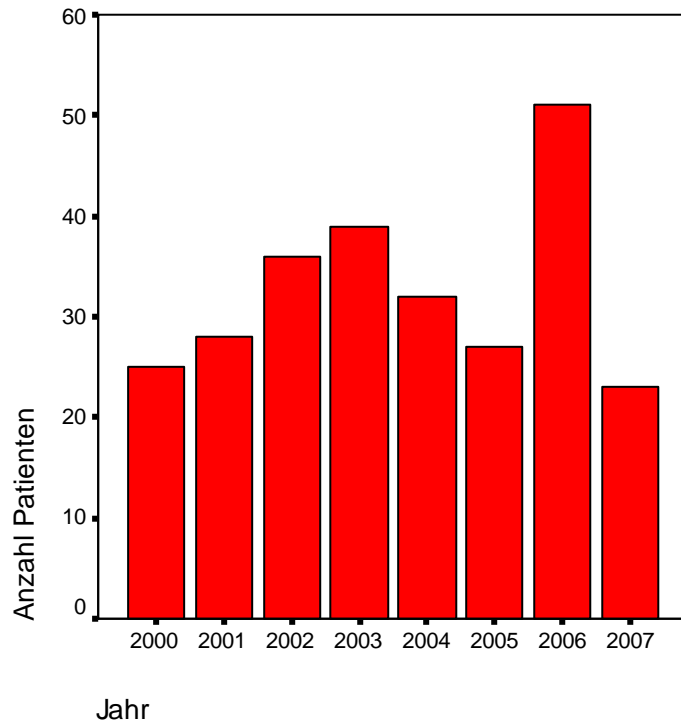


Abbildung 9: Operationsstatistik der Jahre 2000-2007 (Jahr 2007: Januar bis einschl. Juni)

3.3 Altersverteilung

Das Alter im untersuchten Patientengut betrug bei der Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms im Median 60,7 Jahre (25. Perzentile 51 Jahre, 75. Perzentile 70 Jahre). Die jüngste Patientin war 25 Jahre alt, die älteste 85. Folgende Abbildung zeigt die Anzahl der Patientinnen in den verschiedenen Altersgruppen.

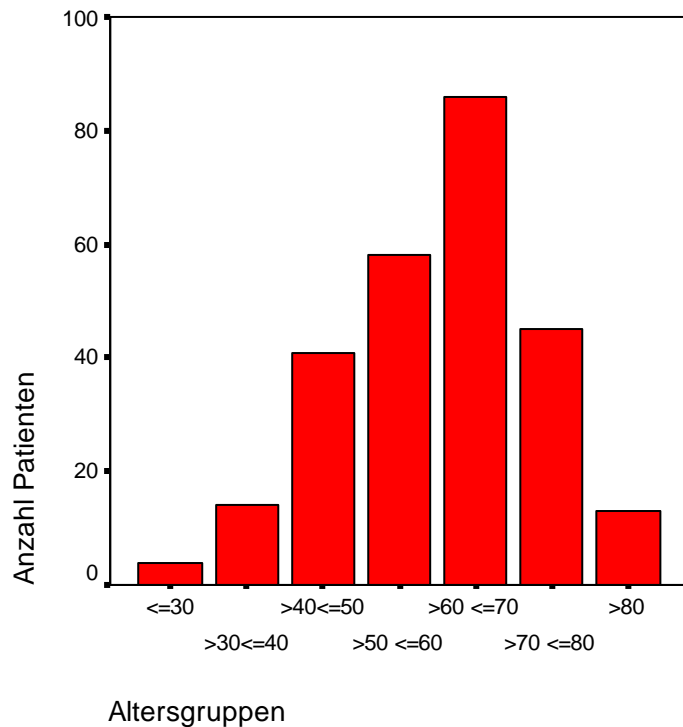


Abbildung 10: Altersverteilung der Patientinnen

Die meisten Patientinnen (n=87, 33,1%) waren in der Altersklasse der 60 bis 70-jährigen zu finden. Die zweitgrößte Gruppe waren die 50 bis 60-jährigen (n=58) mit einem Anteil von 22,1%.

3.4 Durchgeführte Operation

Bei 171 Patientinnen (65,5%) wurde eine beidseitige Adnexektomie, Hysterektomie sowie Omentektomie inklusive einer pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie durchgeführt. Bei 40 Patientinnen (14,9%) wurde im Rahmen der typischen Ovarialkarzinomoperation nur eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt. Bei 41 Patientinnen (16,5%) wurde auf Grund eines reduzierten Allgemeinzustandes bzw. nicht möglicher Reduktion des Resttumorgewebes auf <2 cm auf eine Lymphknotendissektion verzichtet. Somit wurde insgesamt bei 79,9 % der Patientinnen eine Lymphonodektomie durchgeführt.

Bei 18 (6,7%) Patientinnen war aus anderen Gründen bereits eine Hysterektomie durchgeführt worden.

Operation	n	%
Ovarialkarzinomtypische Operation + pelvine LNE	40	15,3
Ovarialkarzinomtypische Operation+ pelvine und paraaortale LNE	172	65,5
Ovarialkarzinomtypische Operation ohne LNE	44	17,2
Adnexektomie	4	1,5
Tumordebulking	1	0,4
Summe	261	100

Tabelle 2: Verteilung der Operationen

3.4.1 Erweiterung der Operation

Eine Erweiterung der Operation im Sinne von anteiliger bzw. totaler Resektion der unten aufgeführten abdominalen Organe wurde mit folgenden Häufigkeiten durchgeführt.

	n	%
Dickdarmresektion	80	29,9
Anus praeter-Anlage	7	2,8
Appendektomie	13	5,6
Dünndarmresektion	16	6
Splenektomie	9	3,4

Tabelle 3: Erweiterung der Operation

Eine Dickdarmsegmentresektion erfolgte bei 80 (29,9%) Patientinnen, von diesen befanden sich 6 (7,5%) in Stadium I/ II, 56 (70%) in Stadium III und 18 (22,5%) in Stadium IV. Dabei konnte bei 73 Patienten eine primäre Anastomose angelegt werden. Bei 7 (2,8%) Patientinnen musste zur Entlastung ein Stoma angelegt werden.

Eine Dünndarmresektion erfolgte bei insgesamt 16 (6%) Patientinnen, wovon sich 1 (6,25%) in Stadium IIIb, 10 in Stadium IIIc (62,5%) und 5 (31,3%) in Stadium IV befanden. In den Stadien I und II wurden keine Dünndarmresektionen durchgeführt. Bei 9 Patientinnen (3,3%) wurde eine Splenektomie durchgeführt.

3.5 Histologische Subtypen

Von den 261 Ovarialkarzinomen zeigten 202 (77,4%) eine seröse, 25 (9,6%) eine endometrioiden Histologie, 14 (5,4%) waren muzinöse, 7 (2,7%) klarzellige Karzinome; weitere 13 (5%) waren undifferenziert.

Tumorhistologie	n	Häufigkeit (%)	
Serös	202	77,4	
Endometrioid	25	9,6	Nonserös n=59 (22,6%)
Muzinös	14	5,4	
Undifferenziert	13	5,0	
Klarzellig	7	2,7	
Summe	261	100	

Tabelle 4: Histologie – Verteilung der Subtypen

3.5.1 Histologische Subtypen differenziert nach Stadien

Die Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen in den frühen Stadien (FIGO I/ II) und in den fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/ IV) zeigt untenstehende Tabelle. Die Unterschiede zwischen den einzelnen histologischen Subtypen bei der differenzierten Betrachtung nach frühem bzw. spätem Stadium sind signifikant ($p < 0,001$).

Histologie	Stadium I / II		Stadium III / IV	
	n (%)		n (%)	
Serös	43 (21,3)		159 (78,7)	
Endometrioid	15 (60,0)	Nichtserös n=28 (47,5)	10 (40,0)	Nichtserös n=31 (52,5)
Muzinös	6 (42,9)		8 (57,1)	
Undifferenziert	2 (15,4)		11 (84,6)	
Klarzellig	5 (71,4)		4 (28,6)	
Summe	71 (27,2)		190 (72,8)	

Tabelle 5: Histologie-Verteilung in Stadium FIGO I/ II im Vergleich zu Stadium III / IV

3.5.2 Histologie und Grading

Histologie	Grading (p=0,001)		
	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)
Serös	9 (4,4)	93(46,6)	100(49,5)
Endometrioid	2 (8)	17 (68)	6 (24,0)
Muzinös	6 (42,9)	6 (42,9)	2 (14,3)
Undifferenziert	0	0	13 (100)
Klarzellig	0	2 (28,6)	5 (71,4)
Summe	17 (6,5)	118 (45,2)	126 (48,3)

Tabelle 6: Histologie und Grading

Seröse Ovarialkarzinome zeigten in über 95% eine mittel bis schlechte Differenzierung. Bei den muzinösen hingegen konnten 86% als gut bis mäßig differenzierte Tumoren klassifiziert werden, endometriode wurden in 68% als mäßig, in 24% als schlecht differenziert eingruppiert.

3.6 Grading

Die Verteilung der verschiedenen Differenzierungsgrade zeigt Tabelle 7. Nach den Kriterien der WHO wurden 17 Tumore (6,5%) als gut differenziert, 118 (45,2%) Tumore als mäßig differenziert und 126 (48,3%) als schlecht differenziert eingeschätzt. Von den 19 Patienten mit gut differenzierten Tumoren befanden sich 11 (57,9%) in Stadium I, 2 (10,5%) in Stadium II und 6 (31,6%) in Stadium III.

Grading	n	Verteilung (%)
G1 (gut differenziert)	17	6,5
G2 (mäßig differenziert)	118	45,2
G3 (schlecht differenziert)	126	48,3
Summe	261	100

Tabelle 7: Grading

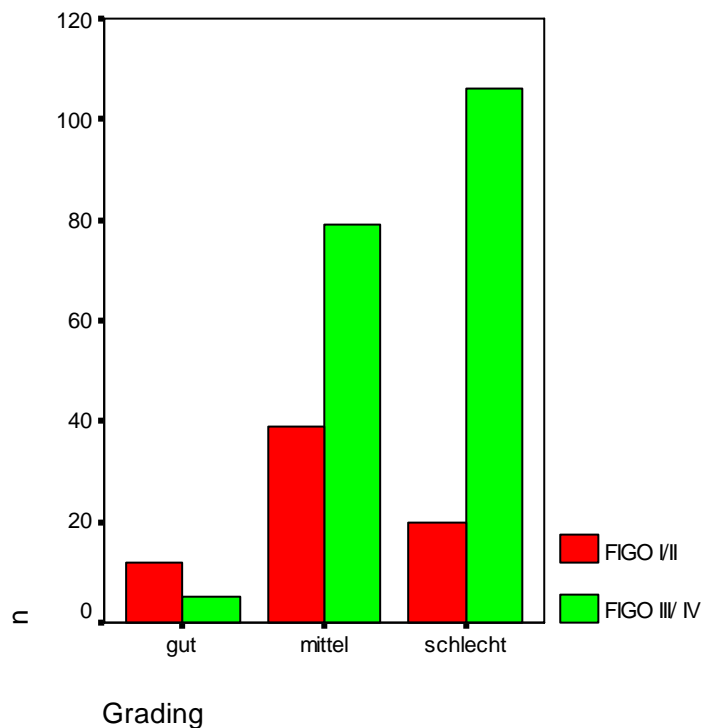
3.6.1 Grading und FIGO-Stadium

Beim Vergleich der stadienabhängigen Differenzierung der Tumoren zeigt sich bei frühen Karzinomen in 18,1% und bei fortgeschrittenen Karzinomen in 3,1% eine gute

Differenzierung. Schlecht differenzierte Tumore haben in den fortgeschrittenen Stadien einen Anteil von 54,6 % im Vergleich zu 27,8 % in den frühen Stadien.

Grading	Stadium I/ II n (%)	Stadium III/ IV n (%)
G1	12 (70,6)	5 (29,4)
G2	39 (32,5)	81 (67,5)
G3	20 (15,9)	106 (84,1)

Tabelle 8: Grading - Verteilung in FIGO I/ II im Vergleich zu FIGO III/ IV



3.7 Tumorrest

Im Rahmen des operativen Eingriffes gelang eine Entfernung des kompletten Tumorgewebes bei 121 (46,4%) Patientinnen. Bei 34 (13%) Patientinnen lag die Größe des größten Tumorherdes zwischen >0 und ≤ 5 mm. 56 (21,5%) Patientinnen wiesen einen Tumorrest > 5 mm und ≤ 1 cm auf. Bei 11 (4,2%) Patientinnen musste ein Tumorrest > 1 cm und ≤ 2 cm zurückgelassen werden. Einen Tumorrest > 2 cm wiesen 39 (14,9%) Patientinnen auf.

Größe des Tumorrestes	n (%)	
Kein Tumorrest	121 (46,4)	
Tumorrest >0 und ≤ 5mm	34 (13)	N=101 (38,7)
Tumorrest > 5mm und ≤ 1	56 (21,5)	
Tumorrest > 1cm und ≤ 2cm	11 (4,2)	
Tumorrest > 2cm	39 (14,9)	

Tabelle 9: Tumorrest - Größe

Tabelle 10 vergleicht die Verteilung des Tumorrestes in den verschiedenen Stadien. Eine R0-Resektion erfolgte bei 66 (94,3%) Patientinnen in Stadium I/II und bei 55 (28,8%) Patientinnen in Stadium III/IV. Ein Tumorrest ≤ 2cm musste bei 4 (5,7%) Patienten in Stadium I/II und bei 97 (50,8%) Patientinnen in Stadium III/IV zurückgelassen werden. Ein Tumorrest über 2cm musste in keinem Fall in einem Frühstadium und bei 39 (20,4%) in Stadium III/IV belassen werden. Auch hierfür zeigt sich eine deutliche Signifikanz ($p < 0,0001$).

Tumorrest	Stadium I/ II	Stadium III/ IV
	n (%)	n (%)
Kein Tumorrest	66 (94,3)	55 (28,8)
≤ 2cm	4 (5,7)	97 (50,8)
> 2cm	0	39 (20,4)

Tabelle 10: Tumorrest - nach Stadien

3.7.1 Tumorrest unter Berücksichtigung der Histologie

Beim Vergleich der Verteilung der verschiedenen Tumorrestgrößen (serös vs. nichtserös) zeigt sich in 69% der nichtserösen und in 30,6% der serösen Tumoren eine R0-Resektion. Musste ein Tumorrest bis 2cm zurückgelassen werden, liegt in 85,1% ein seröses Karzinom und bei Tumorresten über 2cm in 82,1% der Fälle ein seröses Karzinom vor. Signifikant häufiger musste bei den serösen Tumoren ein Tumorrest zurückgelassen werden ($p = 0,015$).

Größe des Tumorrestes	Seröse Karzinome n (%)	Nicht-seröse Karzinome n (%)	Summe
Kein Tumorrest	84 (69,4)	37 (30,6)	121 (100)
Tumorrest ≤ 2cm	86 (85,1)	15 (14,9)	101 (100)
Tumorrest > 2cm	32 (82,1)	7 (17,9)	39 (100)

Tabelle 11: Tumorrest - serös vs. nicht-serös

3.7.2 Tumorrest – Alter

Beim Vergleich der verschiedenen Tumorreste in Abhängigkeit des Alters eingeteilt in 10-Jahresschritte zeigt sich mit zunehmendem Alter eine Abnahme der R0-resezierten Patienten. Dies ist allerdings nicht signifikant ($p=0,127$).

Größe des Tumorrestes	≤ 30 n(%)	>30- ≤ 40 n(%)	>40 - ≤ 50 n(%)	>50- ≤ 60 n(%)	>60- ≤ 70 n(%)	>70- ≤ 80 n(%)	>80 n(%)
Kein Tumorrest	3(75)	10(71,4)	24(58,5)	27(46,6)	35(40,7)	15(33,3)	7(53,8)
Tumorrest ≤ 2cm	1(25)	3(21,4)	13(31,7)	25(43,1)	37(43,0)	20(44,4)	2(15,4)
Tumorrest > 2cm	0	1(7,1)	4(9,8)	6(10,3)	14(16,3)	10(22,2)	4(30,8)
Summe	4	14	41	58	86	45	13

Abbildung 11: Tumorrest nach Altersgruppe

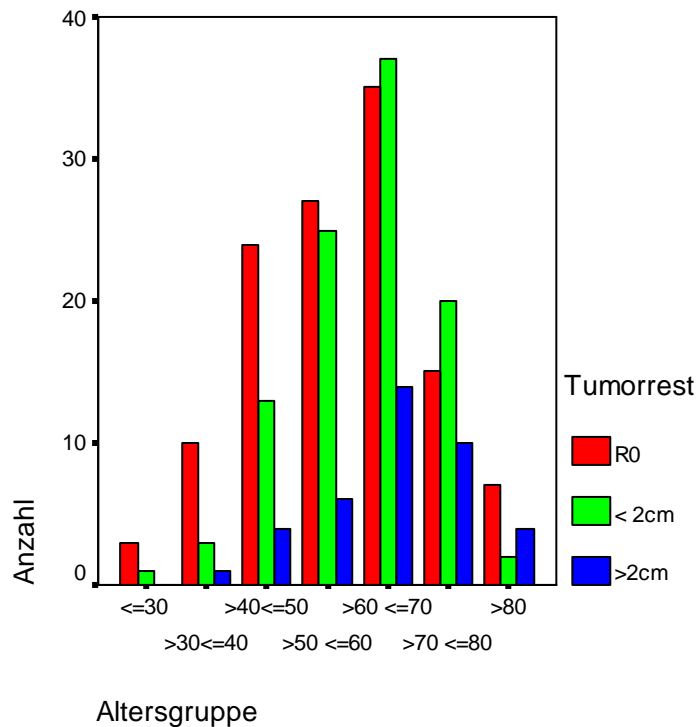


Abbildung 12: Tumorrest in Abhängigkeit der Altersgruppe

3.8 Tumorstadieneinteilung nach FIGO / TNM

Von allen untersuchten Patientinnen lag unter Berücksichtigung aller erhobenen Befunde bei 45 Patientinnen (17,2%) ein FIGO I, bei 24 Patientinnen (9,6%) ein FIGO II-Stadium vor. Ein fortgeschrittenes Stadium wurde bei 203 Patientinnen diagnostiziert, davon lag bei 155 Patientinnen (60,2%) ein FIGO III-Stadium und bei 37 (13,0%) ein FIGO IV-Stadium vor. Tabelle 12 zeigt die genaue Differenzierung der einzelnen Stadien.

Tumorstadium	n	%	FIGO gesamt (%)
FIGO Ia	29	11,1	17,2
FIGO Ib	2	0,8	
FIGO Ic	14	5,4	
FIGO IIa	7	2,7	9,6
FIGO IIb	9	3,4	
FIGO IIc	8	3,1	
FIGO IIIa	3	1,1	60,2
FIGO IIIb	14	5,4	
FIGO IIIc	138	52,9	
FIGO IV	37	14,2	13,0
Summe	261	100	100

Tabelle 12: FIGO-Stadien – Verteilung

3.8.1 FIGO nach Altersgruppe

Verteilung des medianen Alters in den verschiedenen Stadien zeigt Tabelle 13.

	Median [25.Perzentile/75.Perzentile]
Stadium I	58,0 [47,0-67,5]
Stadium II	64,0 [53,3-73,0]
Stadium III	60,9 [53,0-70,0]
Stadium IV	61,9 [48,5-69,3]

Tabelle 13: Medianes Alter (Jahre) nach Stadium

Tabelle 14 zeigt die Verteilung der FIGO-Stadien nach Aufteilung in die zwei Altersgruppen ≤ 52 Jahre und > 52 Jahre. Der p-Wert ($p=0,293$) zeigt keinen signifikanten Unterschied.

FIGO	≤ 52 Jahre n (%)	>52 Jahre n (%)
I	17 (37,8)	28 (62,2)
II	6 (23,1)	20 (76,9)
III	37 (23,7)	119 (76,3)
IV	9 (26,5)	25 (73,5)
Gesamt	261 (100)	261 (100)

Tabelle 14: FIGO-Stadien nach Altersgruppen

3.9 Tumormarker CA 125

Der Tumormarker CA-125 wurde präoperativ bei 213 Patientinnen bestimmt. Die Werte wurden in drei Gruppen ≤ 35 U/l, > 35 aber ≤ 500 und > 500 eingeteilt. Tabelle 14 zeigt verschiedene Parameter unter Berücksichtigung des präoperativ bestimmten CA-125-Spiegels.

	n	Median CA-125 U/l	P
Alter			
≤ 52	56	220,0	p=0,144
> 52	157	366,0	
Histologie			
Serös	167	396	p=0,042
Nonserös	46	125	
FIGO			
I/II	53	94	p< 0,001
III/IV	160	513,5	
G			
1+2	109	259	p=0,002
3	104	430,5	
Tumorrest			
R0	94	113	p<0,001
R1	119	620	

Tabelle 15: Patientenkollektiv - präoperative CA-125-Werte - Zusammenfassung

Bei Vorliegen eines malignen epithelialen Tumors der Ovarien lag lediglich in 11,3 % der Fälle ein Ca-125-Spiegel unterhalb der oberen Normgrenze (bis 35U/l) vor. In 49,8% der Fälle zeigten sich Werte über 35 U/l und ≤ 500 U/l, in 39% der Fälle zeigten sich Werte über 500U/l. Es zeigt sich eine deutliche statistische Signifikanz ($p<0,0001$). Bei 4 Patientinnen im Stadium III zeigten sich CA-125-Spiegel ≤ 35 , hierbei lagen in jeweils zwei Fällen ein muzinöses und ein seröses Karzinom zu Grunde. Seröse Karzinome zeigten im Median signifikant erhöhte CA-125 Werte im Vergleich zu nicht serösen Karzinomen ($P= 0,042$); noch deutlicher wird der Einfluss des CA 125- Wertes auf das FIGO- Stadium: in den Stadien III/IV zeigten sich deutlich signifikant erhöhte CA-125 Werte ($P< 0,001$). Ein ähnlicher Zusammenhang konnte beim Grading nachgewiesen werden: signifikanter Unterschied beim Vergleich gut/ mittelgradig differenzierter mit schlecht differenzierten Tumoren ($P= 0,002$). Des Weiteren zeigten sich bei Patientinnen, bei denen keine R0- Resektion durchgeführt werden konnte, im Median deutlich erhöhte Werte des Tumormarkers ($P< 0,001$).

CA-125-Spiegel	FIGO I n(%)	FIGO II n(%)	FIGO III n(%)	FIGO IV n(%)	n(%)
≤ 35 U/l	13 (41,9)	7 (30,4)	4 (3,1)	0	24 (11,2)
> 35 und ≤ 500	18 (58,1)	16 (69,6)	62 (47,3)	10 (35,7)	106 (49,8)
> 500	0	0	65 (49,6)	18 (64,3)	83 (39)

Tabelle 16: CA-125 – Stadienabhängig I

Beim stadienabhängigen Vergleich der medianen Werte zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Tumormarker mit steigendem Stadium (FIGO I =101 U/l, II = 168U/l). Patienten mit auf die Ovarien begrenzten Tumore zeigten in der untersuchten Gruppe in keinem Fall einen Wert über 500U/l. Im Vergleich dazu zeigten die Patienten mit fortgeschrittenen Stadien mit 1506 U/l in Stadium III und 2660 U/l deutlich höhere Werte. CA 125-Werte über 500 U/l sind bei einem Ovarialkarzinom somit hochverdächtig für ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom.

	CA-125-Spiegel
	Median [unteres/ oberes Quartil]
Stadium I (n=31)	66 [18/131]
Stadium II (n=23)	135,0 [26/317]
Stadium III (n=131)	471,5 [191,0/1391,5]
Stadium IV (n=28)	957,5 [274,5/2339,8]

Tabelle 17: CA-125 – Stadienabhängig II

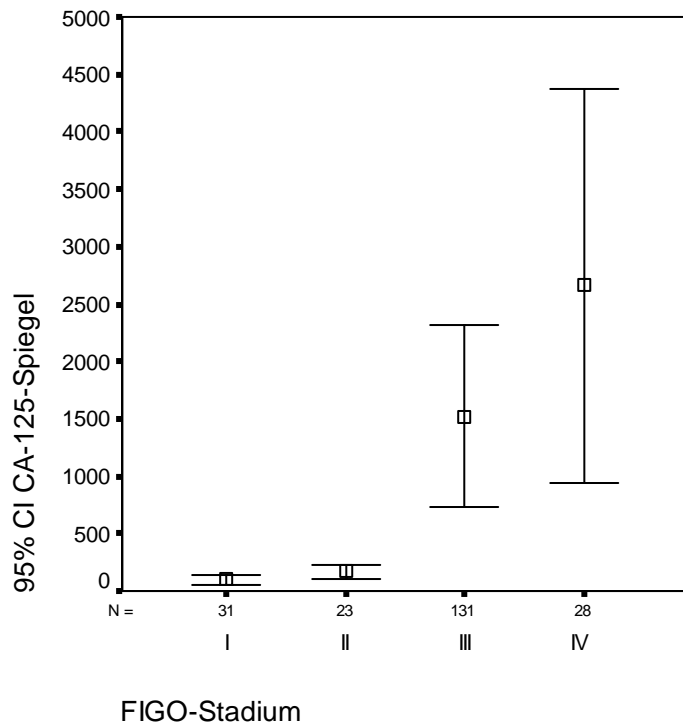


Abbildung 13: CA-125-Spiegel nach FIGO

Abbildung 13 zeigt die Medianwerte des Tumormarkers CA 125 in den verschiedenen FIGO-Stadien mit einem signifikanten Unterschied zwischen CA 125- Werten in FIGO I/II und FIGO III/IV- Stadien. Ein deutlich erhöhter CA 125- Wert bedeutet damit eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein fortgeschrittenes Tumorstadium.

3.9.1 CA-125 – Histologie

Beim Vergleich des Serumspiegels des Tumormarkers CA-125, differenziert nach seröser bzw. nichtseröser Histologie, zeigen bei serösem Karzinom 12 Patientinnen (7,2%) einen Wert ≤ 35 U/l. Einen Wert > 35 bis ≤ 500 zeigen 81 Patientinnen (48,%) und einen Wert > 500 U/l zeigen 74 Patientinnen (44,3%). Bei Patientinnen mit nichtserösen Karzinomen zeigen 12 (26,1%) einen Wert < 35 U/l, 25 (54,3%) einen Wert > 35 bis ≤ 500 und 9 (19,6%) der Patientinnen einen Wert über 500 U/l. Dies zeigt, dass sich bei deutlich erhöhten CA 125- Werten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit ein seröses Karzinom zeigt ($P < 0,001$).

Tumormarker	Seröse Karzinome n (%)	Nicht-seröse Karzinome N (%)	Gesamt n (%)
≤ 35	12 (7,2)	12 (26,1)	24 (11,3)
>35 bis ≤ 500	81 (48,5)	25 (54,3)	106 (49,8)
> 500	74 (44,3)	9 (19,6)	83 (39)
Summe (%)	167 (100)	46 (100)	213

Tabelle 18: CA-125 - Histologie

3.9.2 CA-125 – Grading

Beim Vergleich des Gradings in Abhängigkeit des CA-125-Spiegels zeigt sich bei gut differenzierten Tumoren in 4 Fällen (33,3%) ein normwertiger Spiegel, in 8 Fällen (66,7%) ein Spiegel >35 bis ≤ 500U/l. Bei gut differenzierten Tumoren wurde kein Spiegel über 500 U/l gesehen.

Bei mäßig (14,4%, 51,5%, 34,0%) bzw. schlecht (5,8%, 46,2%, 48,1%) differenzierten Tumoren lag die in Tabelle 19 gezeigte Verteilung vor. Hierbei zeigt sich mit zunehmender Entdifferenzierung ein signifikant ($p=0,0002$) steigender CA-125-Spiegel.

Tumormarker	Grading			Gesamt
	G 1	G 2	G 3	
≤ 35	4 (33,3)	14 (14,4)	6 (5,8)	24 (11,3)
>35 bis ≤ 500	8 (66,7)	50 (51,5)	48 (46,2)	106 (49,8)
> 500	0	33 (34)	50 (48,1)	83 (39,0)
Summe	12	97	104	213

Tabelle 19: CA125 – Grading

3.9.3 CA-125-Tumorrest

Patienten mit präoperativen CA-125 Spiegeln ≤ 35 konnten in allen 24 Fällen ohne Tumorrest operiert werden. Lag ein Wert >35 bis ≤ 500 vor konnte in 54 Fällen (50,9%) ohne Tumorrest, bei 37 (34,9%) Patienten mit einem Tumorrest ≤ 2cm und bei 15 (14,2%) mit einem Tumorrest über 2cm operiert werden. Patienten mit einem CA-125-Spiegel über 500U/l konnten in 17 (20,5) Fällen R0, in 47 (56,6%) Fällen mit einem Rest ≤ 2cm und in 19 (22,9%) mit einem Rest > 2cm operiert werden. Dieser Zusammenhang ist signifikant ($p<0,0001$).

Tumormarker	Tumorrest			Summe n
	R0 n(%)	≤ 2cm n(%)	> 2cm n(%)	
≤ 35	24 (100)	0	0	24
>35 bis ≤ 500	54 (50,9)	37 (34,9)	15 (14,2)	106
> 500	17 (20,5)	47 (56,6)	19 (22,9)	83

Tabelle 20: CA-125-Spiegel und Tumorrest

3.10 Lymphknotenstatus

Von den insgesamt 261 untersuchten Patienten wurde bei 217 Patientinnen (83,1%) eine Lymphonodektomie durchgeführt. In 172 Fällen (65,9%) wurden sowohl die pelvinen als auch die paraaortalen Lymphknoten entfernt und untersucht. Bei 38 Patientinnen (14,6%) wurden nur die pelvinen Lymphknoten entfernt. Bei einer Patientin (0,4%) wurde zur Komplettierung einer auswärts durchgeführten Operation eine alleinige paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt.

Bei 50 Patientinnen (19,2%) wurden auf Grund ausgedehnter intraoperativer Befunde und der nicht Erreichbarkeit der Tumorreduktion auf Werte < 2cm oder auf Grund eines schlechten Allgemeinzustandes auf eine Lymphonodektomie verzichtet.

3.10.1 Anzahl der entfernten/ positiven Lymphknoten

Im Median wurden 20 Lymphknoten untersucht. Das Maximum der untersuchten Lymphknoten lag bei 60, das Minimum bei einem untersuchten Lymphknoten [unteres Quartil 13/ oberes Quartil 29].

Von den bei 217 Patientinnen untersuchten Lymphknoten zeigten 110 Patientinnen einen positiven Lymphknotenstatus. Die maximale Zahl der positiven Lymphknoten lag bei 36, das Minimum bei 1, bei einem Median von 3 positiven Lymphknoten. Zur differenzierteren Betrachtung wurde noch der Lymphknotenindex, als Quotient aus der Anzahl positiver Lymphknoten durch die Anzahl der untersuchten Lymphknoten, errechnet. Hierbei wurden die drei Gruppen 0, >0 - ≤ 0,5 und >0,5- ≤1 unterschieden. Nodal negativ waren 107 (41,0%) Patientinnen (Index = 0), 84 (32,2%) Patientinnen wiesen einen Indexwert >0 bis ≤ 0,5 und weitere 24 (9,2%) Patientinnen zeigten einen Indexwert >0,5- ≤ 1.

3.10.2 Befallene Lymphknoten unter Berücksichtigung der Histologie

Von den 110 Patientinnen mit einer Lymphknotenbeteiligung, lag in 95 Fällen (86,4%) ein seröses Karzinom, in 10 Fällen (9,1%) ein endometrioides, in 4 Fällen (3,6%) ein klarzelliges und in einem Fall (0,9%) ein muzinöses Karzinom vor. Somit zeigen Patienten mit serösen Karzinomen häufiger eine nodale Beteiligung. Unter Berücksichtigung der Histologie zeigt sich eine Nodalbeteiligung bei 53,8 % der serösen Karzinome und bei 31,9% der nichtserösen Karzinome. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,037$).

Bei Patienten mit einem negativen Nodalstatus zeigte sich in 71,4% eine seröse Histologie. Die endometrioiden Karzinome haben einen Anteil von 13,4% (15 Fälle), die muzinösen einen Anteil von 9,8% (11 Fälle), die klarzelligen einen Anteil von 4,5% (5 Fälle). Somit weisen seröse Karzinome häufiger eine lymphogene Metastasierung auf, während nichtseröse Karzinome häufiger keine nodale Beteiligung aufweisen.

Nodalstatus	Serös n (%)	Nichtserös n (%)	Gesamt
Negativ	75 (45,2)	32 (62,7)	107 (49,3)
Positiv	91 (54,8)	19 (37,3)	110 (50,7)
Summe	166 (100)	51 (100)	217

Tabelle 21: Nodalstatus - Histologie

3.10.3 Nodalstatus und TNM-Stadium

Für diese Auswertung wurde das TNM-Stadium verwendet, da ein positiver Nodalstatus ein FIGO-Stadium IIIc bedeutet. Beim Vergleich des Nodalstatus unter der Berücksichtigung des T-Stadiums zeigt sich im Stadium T1 in einem Fall (2,3%), im Stadium T2 in 8 Fällen (27,6%) und im Stadium T3 in 101 Fällen (69,7%) eine Lymphknotenbeteiligung. Bei 21 Patientinnen (87,5%) mit Fernmetastasierung konnten befallenen Lymphknoten festgestellt werden. Mit fortschreitendem Stadium kommt es signifikant häufiger zu einer lymphogenen Metastasierung ($p<0,001$).

Nodalstatus	T1 n (%)	T2 n (%)	T3 n (%)	T4/ M1 n(%)	Summe n (%)
Negativ	42 (97,7)	21 (80,8)	41 (31,8)	3 (15,8)	107 (49,3)
Positiv	1 (2,3)	5 (19,2)	88 (68,2)	16 (84,2)	108 (50,7)
Summe	43	26	129	19	217

Tabelle 22: Nodalstatus – TNM-Stadien

3.10.4 Nodalstatus und Grading

Beim Vergleich des Nodalstatus unter Berücksichtigung des Gradings zeigt sich bei gut differenzierten Tumoren in einem Fall (6,7%) eine Beteiligung der Lymphknoten. Bei mäßig differenzierten Tumoren zeigt sich mit 45 Fällen schon in 44,1% eine Beteiligung der untersuchten Lymphknoten, welche bei schlecht differenzierten Tumoren 62 Fälle (64%) ausmacht. Somit zeigt sich eine signifikante Zunahme der Lymphknotenfilialisierung mit schlechterer Tumordifferenzierung ($p < 0,0001$).

Nodalstatus	G1 n (%)	G2 n (%)	G3 n (%)	
Negativ	14 (93,3)	57 (55,9)	36 (36,0)	p<0,001
Positiv	1 (6,7)	45 (44,1)	64 (64,0)	
Summe	16	103	101	

Tabelle 23: Nodalstatus – Grading

3.10.5 Nodalstatus und CA-125

Beim Vergleich der drei Tumormarkergruppen hinsichtlich des Nodalstatus zeigt sich in der Gruppe mit Werten ≤ 35 bei 2 Patientinnen (8,7%) eine Beteiligung der Lymphknoten. In der Gruppe mit Werten >35 bis ≤ 500 zeigt sich in 41 Fällen (44,1%) und in der Gruppe mit Werten > 500 in 52 Fällen (78,8%) eine Beteiligung der Lymphknoten. Somit steigt mit einem Anstieg des Tumormarkers CA-125 die Wahrscheinlichkeit einer lymphogenen Metastasierung signifikant.

Nodalstatus	CA-125 Spiegel (U/l)			
	≤ 35	>35 bis ≤ 500	> 500	
Negativ	20 (90,9)	50 (54,3)	13 (19,7)	p<0,001
Positiv	2 (9,1)	42 (45,7)	53 (80,3)	
Summe	22	92	66	

Tabelle 24: Nodalstatus - CA-125

3.10.6 Lokalisation der positiven Lymphknoten

Insgesamt erfolgte bei 206 Patienten eine pelvine Lymphonodektomie, welche in 83 Fällen (38,6%) eine lymphogene Metastasierung zeigte. Von 176 Patienten, welche einer paraaortalen Lymphonodektomie unterzogen wurden, zeigte sich bei 74 Patientinnen (42%) eine lymphogene Metastasierung.

Bei den untersuchten Patienten lag in 49 Fällen (45,8%) sowohl eine pelvine als auch paraaortale Metastasierung vor. Eine isolierte pelvine Metastasierung, bei unauffälligen paraaortalen Lymphknoten, lag in 20 Fällen (18,7%) mit der gleichen Häufigkeit vor, wie eine isolierte paraaortale Metastasierung bei unauffälligen pelvinen Lymphknoten.

Bei 14 Patienten (13,1%) mit positiven pelvinen Lymphknoten wurden die Lymphknoten der Paraaortalregion nicht untersucht. Bei 4 Patienten (3,7%) erfolgte eine isolierte paraaortale Lymphonodektomie. Somit liegt am häufigsten eine Kombination aus pelvinem und paraaortalem Befall vor.

Status	n (%)
Pelvin + / Paraaortal +	49 (45,8%)
Pelvin + / Paraaortal -	20 (18,7%)
Pelvin - / Paraaortal +	20 (18,7%)
Pelvin + / Paraaortal (nicht untersucht)	14 (13,1%)
Pelvin (nicht untersucht) / Paraaortal +	4 (3,7%)

Tabelle 25: Positive Lymphknoten – Verteilung

Um zu untersuchen, ob die verschiedenen histologischen Subtypen sich hinsichtlich der Lokalisation der positiven Lymphknoten unterscheiden, wurden alle Patienten mit positivem Nodalstatus in serös bzw. nichtserös unterteilt. In der Gruppe der serösen Karzinome zeigt sich in 46 Fällen (50%) ein Befall der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, im Vergleich zu 3 Fällen (20,0%) bei den nichtserösen Karzinomen. Bei 18 Patientinnen (19,6%) mit serösen Karzinomen und 2 Patientinnen mit nicht-serösem Tumor zeigte sich ein isolierter Befall der pelvinen Lymphknoten bei tumorfreien paraaortalen Lymphknoten. In 16 Fällen (17,4%) der serösen und bei 4 (26,7%) der nichtserösen Karzinome zeigten sich tumorfreie pelvine Lymphknoten bei befallenen paraaortalen Lymphknoten.

Bei 14 Patienten zeigten sich befallene pelvine Lymphknoten, wobei die Paraaortalregion nicht untersucht wurde. Bei 4 Patienten wurden alleinig in der Paraaortalregion positive Lymphknoten vorgefunden, wobei jedoch keine Untersuchung der pelvinen Lymphknoten erfolgt war.

Status	Serös n (%)	Nonserös n (%)	Summe n
Pelvin + / Paraaortal +	44 (48,9)	6 (33,3)	50
Pelvin + / Paraaortal -	19 (21,1)	1 (5,6)	50
Pelvin - / Paraaortal +	16 (17,8)	4 (22,2)	20
Pelvin + / Paraaortal (nicht untersucht)	10 (11,1)	5 (27,8)	15
Pelvin (nicht untersucht) / Paraaortal +	1 (1,1)	2 (11,1)	3
Summe	90(100)	18(100)	108

Tabelle 26: N+ - Differenziert nach Seröser / nicht-seröser Histologie

Lymphknoten aus der Region der Fossa obturatoria wurden insgesamt bei 124 Patientinnen untersucht, hierbei zeigte sich in 28 (22,6%) Fällen ein Nodalbefall. In 14 (11,3%) Fällen lagen sowohl eine weitere pelvine Beteiligung als auch eine Beteiligung der Paraaortalregion vor. In 6 (4,8%) Fällen zeigten sich eine Beteiligung der pelvinen Lymphknoten einschließlich der Fossa obturatoria. In 5 (4,0%) Fällen zeigte sich ein alleiniger Befall der Lymphknoten der Fossa obturatoria. In weiteren 3 (2,4%) ließ sich eine Beteiligung der Fossa obturatoria und der Paraaortalregion nachweisen, bei sonst unauffälligen pelvinen Lymphknoten.

Lokalisation der positiven Lymphknoten	Anzahl der untersuchten Patienten n	Prozent aller Patienten	Prozent der Pat. mit N+(%)
Paraaortal	n=174	74 (42,5)	77,7
Pelvin gesamt	n=213	84 (39,4)	79,2
Pelvin rechts	n=213	70 (32,9)	66,0
Pelvin links	n=212	57 (26,9)	54,3
Fossa obturatoria rechts	n=117	22 (18,8)	38,6
Fossa obturatoria links	n=106	13 (12,3)	25,5
Iliaca communis rechts	n=121	21 (17,4)	36,8
Iliaca communis links	n=115	21 (18,3)	39,6
Iliaca externa rechts	n=134	26 (19,4)	44,1
Iliaca externa links	n=142	29 (20,4)	42,6
Iliaca interna rechts	n=123	27 (22,0)	44,3
Iliaca interna links	n=115	19 (9,1)	32,2

Tabelle 27: Verteilung der positiven Lymphknoten

Beim Vergleich der Lokalisation der positiven Lymphknoten, getrennt nach Histologie, zeigt sich lediglich für die pelvine Region ein signifikant ($p=0,0019$) häufigerer Befall bei serösen Karzinomen. Die Paraaortalregion ist mit 45,6% bei den serösen Karzinomen vs. 31,6% zwar häufiger befallen, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,14$). Bei Unterteilung der pelvinen Region in die verschiedenen Lokalisationen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verteilung.

Lokalisation der positiven Lymphknoten	Prozent der Pat. mit N+(%)	Serös	Nonserös	P
Paraaortal	77,7	62 (45,6)	12 (31,6)	0,14
Pelvin gesamt	79,2	72 (43,9)	12 (24,5)	0,019
Pelvin rechts	66,0	60 (36,6)	10 (20,4)	0,038
Pelvin links	54,3	50 (30,6)	7 (14,6)	0,041
Fossa obturatoria rechts	38,6	20 (40,0)	2 (28,6)	0,61
Fossa obturatoria links	25,5	12 (25,5)	1 (25,0)	1,0
Iliaca communis rechts	36,8	17 (34,0)	4 (57,1)	0,4
Iliaca communis links	39,6	18 (39,1)	3 (42,9)	1,0
Iliaca externa rechts	44,1	22 (40,7)	4 (80,8)	0,16
Iliaca externa links	42,6	25 (41,7)	4 (50,0)	0,71
Iliaca interna rechts	44,3	23 (44,2)	4 (44,4)	1,0
Iliaca interna links	32,2	16 (30,8)	3 (42,9)	0,67

Tabelle 28: Verteilung der positiven Lymphknoten nach Histologie

3.10.7 Einseitiger Primärtumor

Bei einseitigem Primärtumor wurde zusätzlich das Vorliegen von befallenen kontralateralen Lymphknoten untersucht. Bei Lage des Primärtumors auf der linken Seite lag in 4 Fällen (10,5%) eine ipsilaterale, in 5 Fällen (13,5%) lag eine kontralaterale Metastasierung vor. Eine isolierte kontralaterale Metastasierung zeigte sich in 3 Fällen (7,5%), bei zwei dieser Patientinnen lag ein Stadium pT3c und bei einer ein Stadium pT2a vor.

Bei Lage des Primärtumors auf der rechten Seite zeigte sich in 7 Fällen (16,3%) eine ipsilaterale und in 4 Fällen (9,5%) eine kontralaterale Metastasierung. Eine isolierte kontralaterale Metastasierung bei negativen rechtsseitigen pelvinen Lymphknoten wurde hier nicht gesehen.

3.11 Adjuvante Chemotherapie

Von den operierten 261 Patienten erhielten 234 Patientinnen (89,7%) eine adjuvante Chemotherapie. Keine adjuvante Chemotherapie erhielten 27 (10,5%) Patientinnen. In 7 Fällen (2,6%) war auf Grund eines gut differenzierten Tumors im Stadium Ia eine adjuvante Chemotherapie nicht indiziert. Bei 6 Patientinnen (2,3%) wurde bei Vorliegen eines mäßig differenzierten Tumors im Stadium Ia auf Wunsch der Patientin auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet. Bei 7 Patientinnen (2,6%) wurde auf Grund eines reduzierten

Allgemeinzustandes auf eine Chemotherapie verzichtet. Eine adjuvante Therapie wurde von 4 Patienten (1,5%) abgelehnt. Vier Patientinnen (1,5%) verstarben vor Beginn der Chemotherapie.

5 Patienten wurden heimatnah weiterbehandelt und entzogen sich somit weiterer Beurteilung. Von den 234 Patientinnen erhielten 168 (66%) entweder eine Therapie über 6 Zyklen Taxol/ Carboplatin oder eine auf diesen basierenden Kombinationstherapie mit einem weiteren Chemotherapeutikum. 135 (53,1%) erhielten eine Therapie mit Carboplatin/Taxol (TCP) über 6 Zyklen. 18 Patientinnen (7%) erhielten eine Kombinationstherapie aus 6 Zyklen Carboplatin/Taxol/Gemzaar. Bei 8 (3,2%) Patienten wurde eine Kombinationstherapie aus 6 Zyklen Taxol/ Carboplatin und anschließend 4 Zyklen Topotecan durchgeführt. 4 (1,6%) Patienten erhielten 6 Zyklen TCP und Lonafarnib, sowie 3 (1,1%) Patienten 6 Zyklen TCP in Kombination mit einem VEGF-Antagonisten. Bei 33 Patientinnen (12,9%) erfolgte aus Toxizitätsgründen eine Carboplatinmonotherapie über 6 Zyklen. Bei weiteren 33 Patientinnen (13,9%) wurde eine Taxol/Carboplatinhaltige Chemotherapie zwar begonnen, konnte aber auf Grund von Nebenwirkungen nicht zu Ende geführt werden.

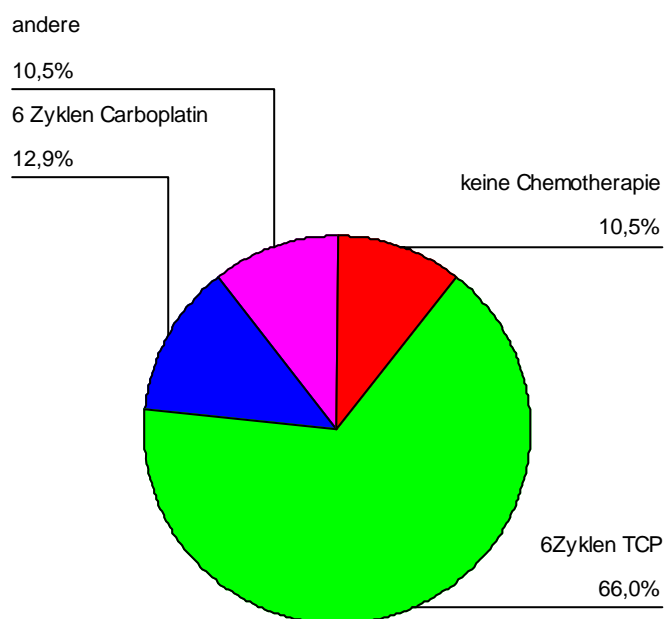


Abbildung 14: Adjuvante Therapie

3.12 Weitere Malignome

Eine Koinzidenz des Ovarialkarzinoms mit anderen Malignomen bestand bei 49 Patientinnen.

25 (9,3%) Patientinnen waren bereits auf Grund eines Mammakarzinoms behandelt worden oder mussten sich im Verlauf einer Therapie unterziehen. Ein synchrones Korpuskarzinom wurde bei 15 (5,9%) Patientinnen im Rahmen der Ovarialkarzinomoperation diagnostiziert. Weitere Malignome waren 2 Kolonkarzinome (0,7%). Jeweils einmal fanden sich ein Zervixkarzinom (0,4%), ein metastasiertes Malignes Melanom, ein Adenokarzinom des Magens, ein Tubenkarzinom sowie ein CUP-Syndrom in der Anamnese. Des Weiteren traten jeweils einmal ein Tubenkarzinom, ein Malignes Lymphom sowie ein Urothelzellkarzinom auf.

3.13 Rezidiv

Unter den insgesamt 261 beobachteten Patientinnen wurde bei 130 (49,8%) Patientinnen ein Rezidiv diagnostiziert. Bei 109 (41,8%) Patientinnen zeigte sich kein Anhalt für ein Rezidiv. Bei 16 Patienten (6,1%) wurde eine primäre Tumorprogression beobachtet. Vier Patientinnen verstarben perioperativ. Bei 2 Patienten konnten keine Daten bezüglich des weiteren Verlaufs erhoben werden. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug im Median 47,9 Monate mit einem 95% CI von 30,9-65,1%.

	Kollektiv n (%)	FIGO (p<0,0001)	
		I/II n(%)	III/IV n(%)
Kein Rezidiv	109 (41,8)	54 (77,1)	55 (29,1)
Rezidiv	130 (49,8)	16 (22,9)	114 (60,3)
Primärer Progress	16 (6,1)	0	16 (8,5)
Tod perioperativ	4 (1,5)	0	4 (2,1)
Lost to follow up	2 (0,8)		

Tabelle 29: Rezidiv - nach Stadien

Insgesamt entwickelten 54,4% der Patienten, welche nicht perioperativ verstorben waren bzw. eine Tumorprogression zeigten, ein Rezidiv.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag im Median bei 20,6 Monaten mit einem 95%CI[16,6-24,7].

Im Anschluss an die First-line-Chemotherapie über mindestens 4 Zyklen Carboplatin/Taxol wurde in 185 (79,4%) Fällen eine Rezidivfreiheit >12 Monate erreicht, weswegen von einer Platinsensibilität ausgegangen werden kann. In 48 (20,6%) Fällen wurde eine Rezidivfreiheit < 12 Monate (platinresistent) beobachtet. Beim stadienabhängigen Vergleich zeigt sich ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven in den fortgeschrittenen Stadien.

	Kollektiv n (%)	FIGO (p<0,0001)	
		I/II n(%)	III/IV n(%)
Kein Rezidiv	109 (45,9)	53 (75,7)	56 (33,5)
Rezidiv ≤ 12 Monate	48 (20,6)	6 (8,6)	44 (26,3)
Rezidiv > 12 Monate	78 (33,5)	11 (15,7)	67 (40,1)

Tabelle 30: Zeitpunkt der Rezidive - nach Stadien

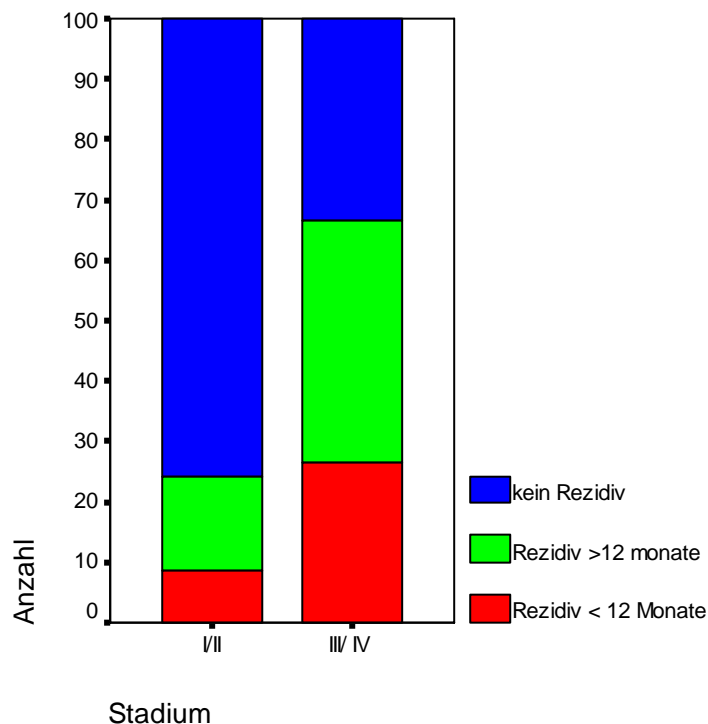


Abbildung 15: Rezidiv in Abh. von FIGO I/II vs. III/IV

Bei alleiniger Betrachtung der Rezidivpatienten zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Früh- vs. Spätrezidiven ($p=0,79$). In den Frühstadien werden 35,3% der Rezidive innerhalb eines Zeitraums <12 Monaten ab Operation beobachtet vs. 39,6% in den fortgeschrittenen Stadien.

	FIGO (p=0,79)	
	I/II n(%)	III/IV n(%)
Rezidiv ≤ 12 Monate	6(35,3)	44(39,6)
Rezidiv > 12 Monate	11(64,7)	67(60,4)

Tabelle 31: Rezidivzeitpunkt in Abh. des Stadiums

3.14 Analyse der prognostischen Faktoren

Die Beobachtungszeit (Follow-Up), definiert als die Zeit von der Operation bis zum Endpunkt der Studie, betrug im Median 47,9 Monate mit einem 95% CI von 30,9-65,1%.

Follow-Up Daten konnten insgesamt von 257 Patientinnen erhoben werden.

Während der Beobachtungszeit sind 101 Patientinnen (39,2%) verstorben, davon verstarben vier bereits perioperativ. Die anderen 156 Patienten (60,7%) lebten bei Ende der Datenerhebung. Das Gesamtüberleben der 261 Patienten mit Ovarialkarzinom betrug im Median 52,0 Monate mit 95% [36,1-67,9].

Das mittlere rezidivfreie Überleben lag bei 88,2 Monaten mit einem 95%CI [81,8-84,7].

3.14.1 Alter

Beim Vergleich der Überlebenszeiten der Gruppe von Patienten ≤ 52 Jahre und >52 Jahre zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0002$) im Überleben der beiden Gruppen. Die Gruppe der ≤ 52 -jährigen zeigte ein mittleres Überleben von 71,9 Monaten mit einem 95%CI von [62,9-81,3], wohingegen die Gruppe der >52 -jährigen ein mittleres Überleben von 45,0 Monaten mit einem 95% CI von [38,9-51,0] zeigte.

Auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der beiden Altersgruppen ($p=0,006$) mit einem medianen Überleben von 37,5 [2,2-72,9] Monaten für Patienten ≤ 52 Jahre vs. 17,2 Monate [14,8-19,6] für Patienten >52 Jahre.

Altersgruppen	n	Gesamtüberleben Median [95%CI] $p=0,0003$	Gesamtüberleben Median [95%CI] ($p=0,0025$)	
			R0	R > 0
≤ 52 Jahre	69	71,9 [62,9-81,3]*	84[74,2-94,0] *	52,0[37,1-66,9]
>52 Jahre	190	34,7 [24,3-45,0]	72,7[40,8-104,5]	25,7[21,0-30,4]

Tabelle 32: Überleben in Abhängigkeit des Alters (*Mittelwert)

Die ≤ 52 -jährigen R0-resezierten zeigt ein mittleres Überleben von 84,1 Monaten mit einem 95% CI [74,2-94,0]. Patienten über 52 Jahre zeigten ein medianes Überleben von 72,7 Monaten. Auch beim Vergleich der mit Tumorst rest operierten Patientinnen zeigt sich ein signifikanter ($p=0,049$) Vorteil unter den jüngeren Patientinnen.

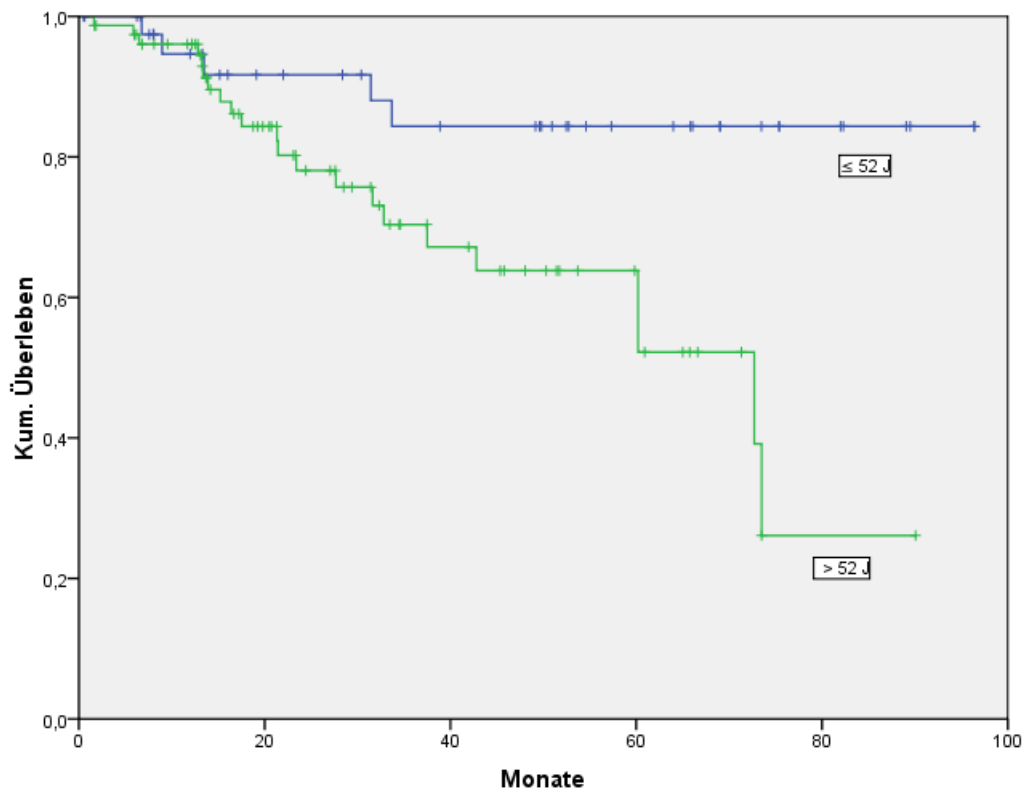


Abbildung 16: Überleben bei R0 für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre

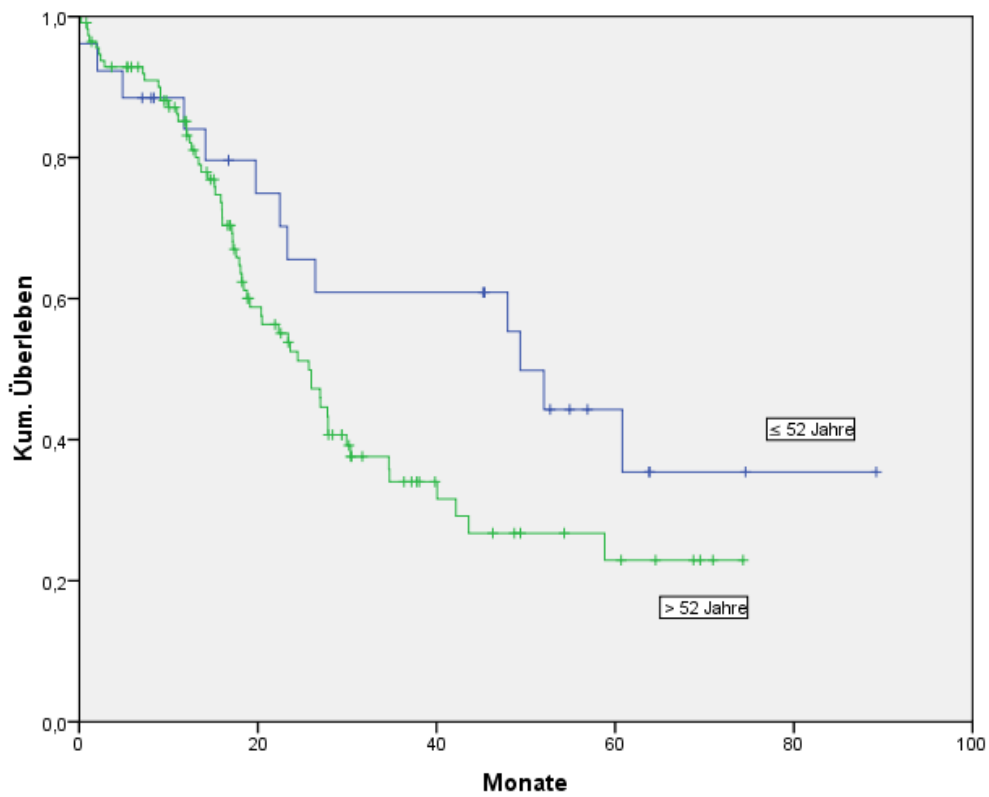


Abbildung 17: Überleben bei Tumorrest für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre

3.14.2 Überleben nach Alter und FIGO-Stadium

Altersgruppen	n	Gesamtüberleben Median [95%CI] (p=0,002)	Gesamtüberleben Median [95%CI] (p=0,0002)	
			FIGO I/II (p=0,0013)	FIGO III/IV (p=0,011)
≤ 52 Jahre		71,9 [62,9-81,3]*	n. erreicht	60,8
>52 Jahre		34,7 [24,3-45,0]	72,7[50,5-94,9]	26,9[23,4-30,5]

Tabelle 33: Überleben in Abh. des Alters nach Stadien (*Mittelwert)

Auch beim Stadienabhängigen Vergleich des Überlebens der beiden Altersgruppen zeigte sich ein signifikant besseres Überleben für die jüngeren Patientinnen.

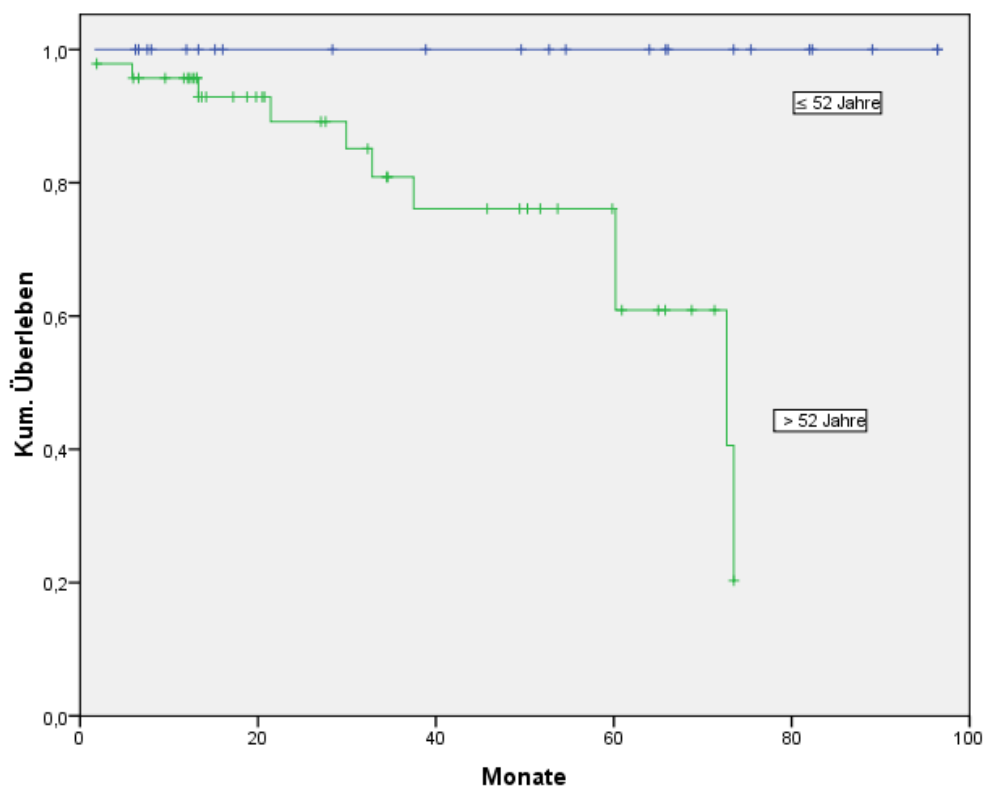


Abbildung 18: Überleben in FIGO I/II für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre

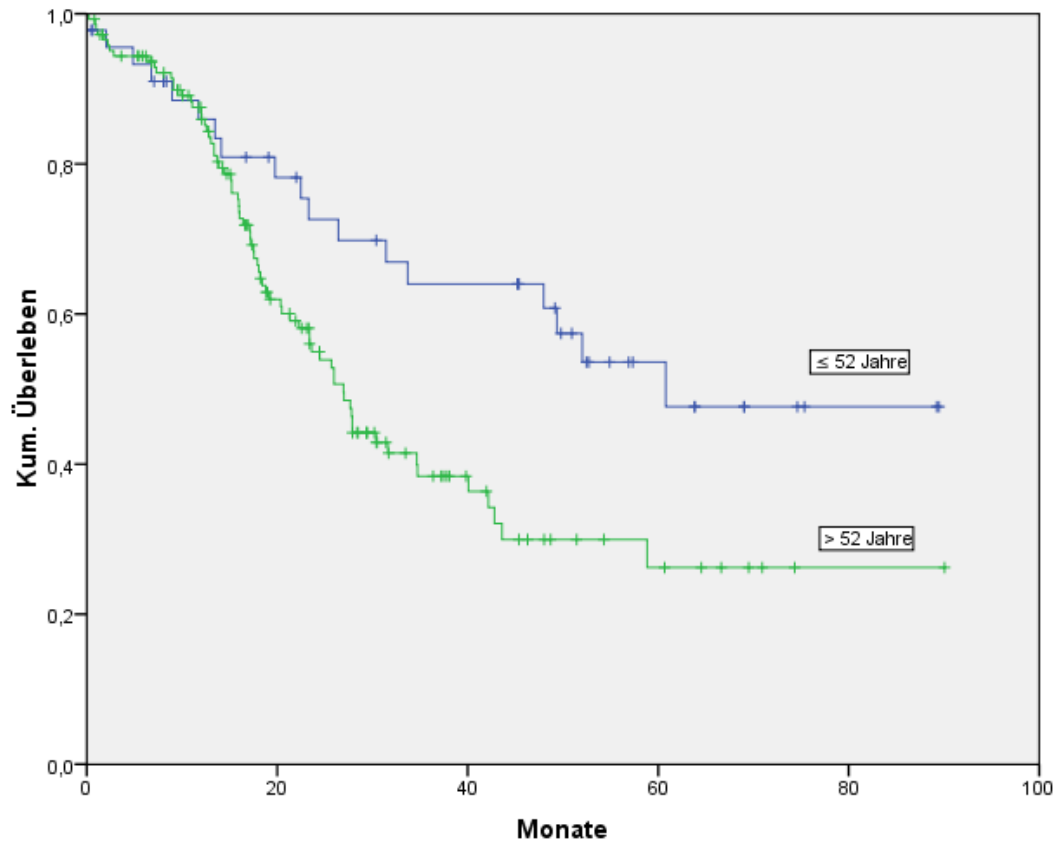


Abbildung 19: Überleben in FIGO III/IV für die Altersgruppen ≤ 52 Jahre und >52 Jahre

3.14.3 FIGO

FIGO	n	Gesamtüberleben (p<0,0001) Median [95%CI]	Rezidivfreies Überleben (p<0,0001) Median [95%CI]
I	44	86,5 [77,4-95,6]	81,5 [70,61-92,48]
II	26	72,7 [37,2-108,2]	60,1 [4,4-119,1]
III	155	34,73 [23,7-45,7]	17,4 [14,7-19,8]
IV	32	17,5 [16,0-19,0]	11,1 [9,5-12,7]

Tabelle 34: Rezidivfreies/ Überleben in Abhängigkeit des FIGO-Stadiums

Das mittlere Überleben in Stadium FIGO I lag bei 86,5 Monaten mit einem 95%CI[77,4-95,6]. Das mediane Überleben für Patienten im Stadium FIGO II lag bei 72,7 Monaten. Patienten mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen hatten mit einem medianen Überleben von 34,7 (FIGO III) bzw. 17,5 Monaten (FIGO IV) ein deutlich schlechteres Outcome. Mit fortschreitendem FIGO-Stadium zeigt sich somit eine signifikant (p<0,0001) abnehmende Lebenserwartung. Auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigte sich ein mit steigendem Stadium signifikant (p<0,0001) abnehmende Zahl an Monaten. Das mittlere rezidivfreie Überleben in FIGO I lag bei 81,5 Monaten [70,61-92,48].

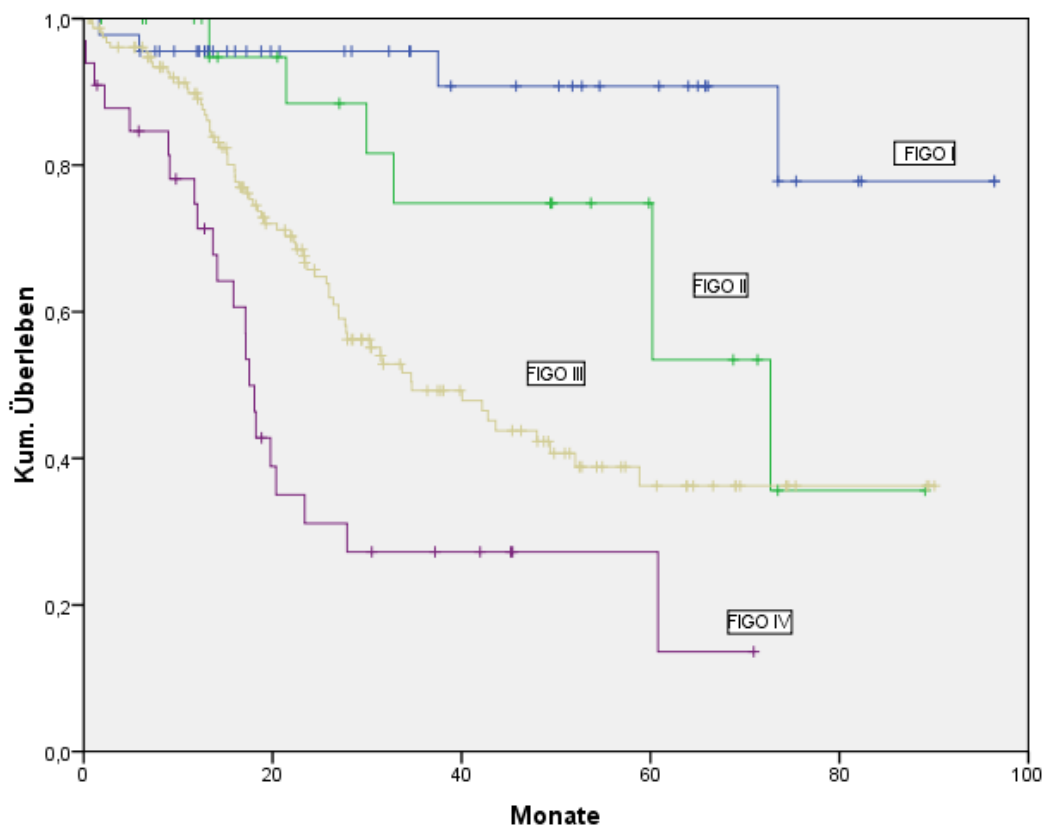


Abbildung 20: Überleben nach FIGO-Stadium

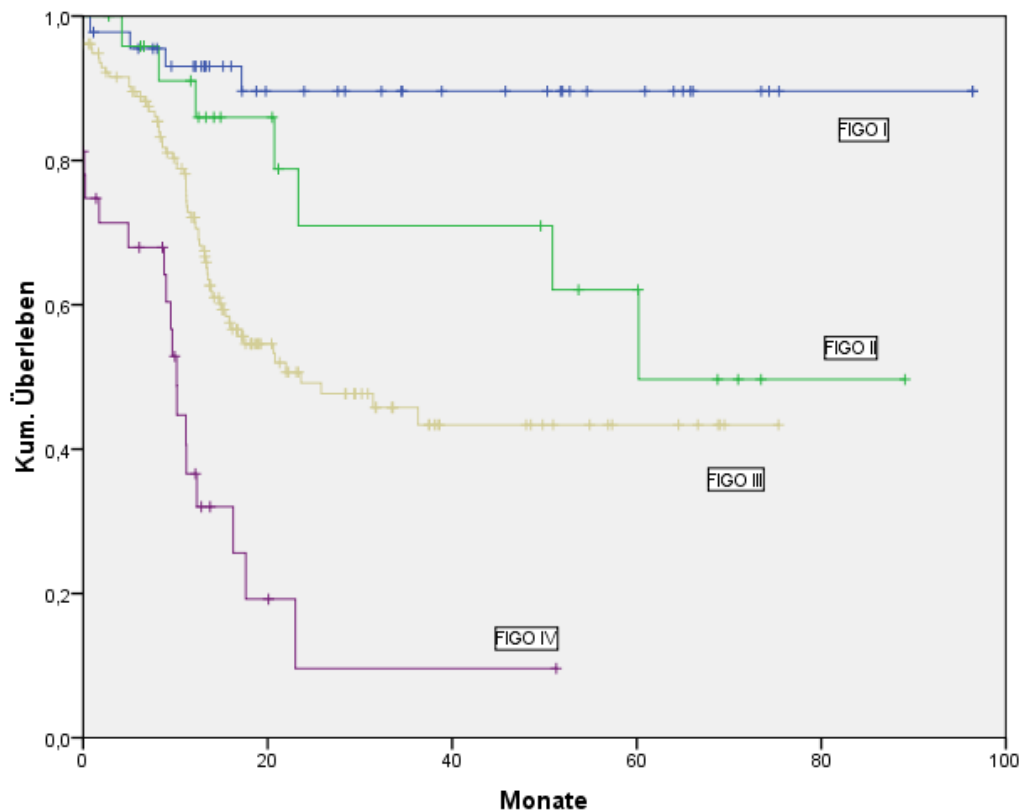


Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben nach FIGO- Stadium

3.14.4 Tumorrest

Beim Vergleich der Überlebenszeiten unter Berücksichtigung des Resttumors zeigt sich ein mittleres Überleben für Patienten ohne Tumorrest von 72,1 Monaten mit einem 95%CI von [49,7-80,2]. Der Unterschied im Vergleich zu Patienten mit Tumorrest ist signifikant ($p=0,001$).

Beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens zeigt sich ebenso ein signifikanter Unterschied in den verschiedenen Gruppen ($p=0,001$).

Tumorrest	n	Gesamtüberleben Median [95%CI]	Rezidivfreies Überleben Median [95%CI]
R0	120	72,1[49,7-80,2]	68,8[50,3-87,4]
Tumorrest	137	27,0[21,7-32,2]	14[12,3-15,7]
		$P<0,0001$	$(p<0,0001)$
R0	120	72,1[49,7-80,2]	68,8 [49,3-88,9]
≤ 2cm	98	27,0 [24,9-29,1]	13,7 [11,9-15,9]
>2cm	39	17,2[14,3-20,1]	15,4 [13,7-16,8]
		$P<0,0001$	$P<0,0001$

Tabelle 35: Überleben in Abh. des Tumorrestes

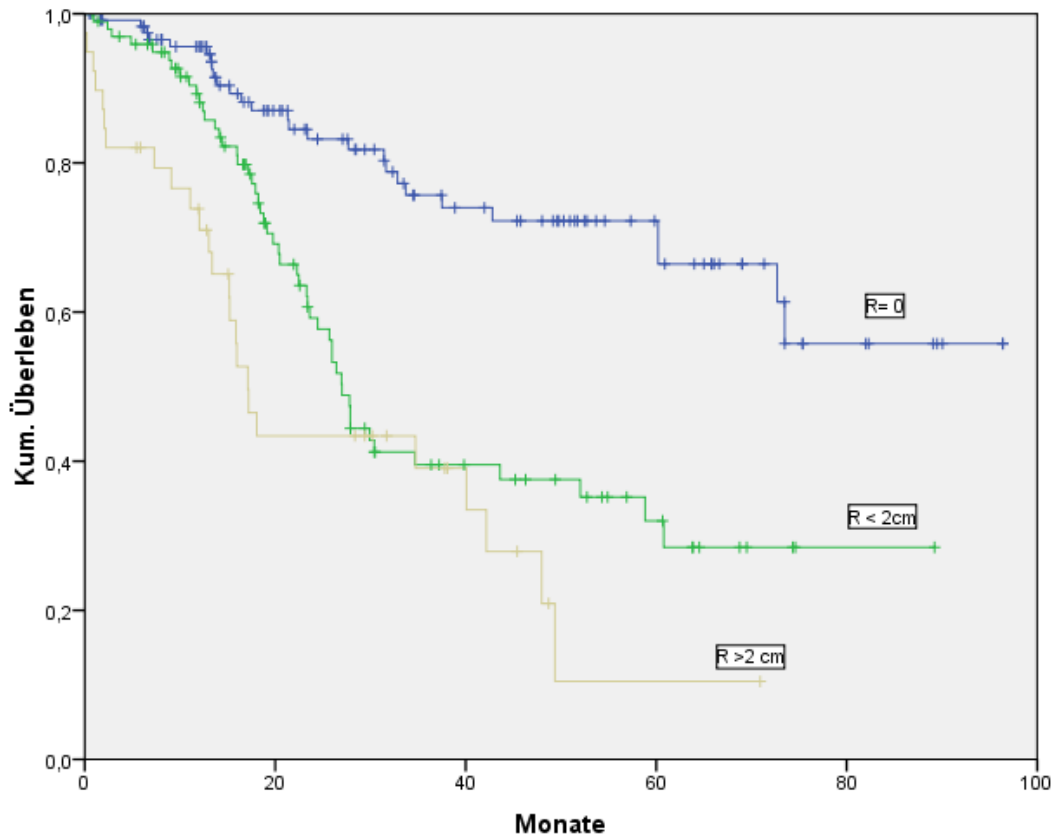


Abbildung 22: Überleben in Abhängigkeit des Tumorrestes

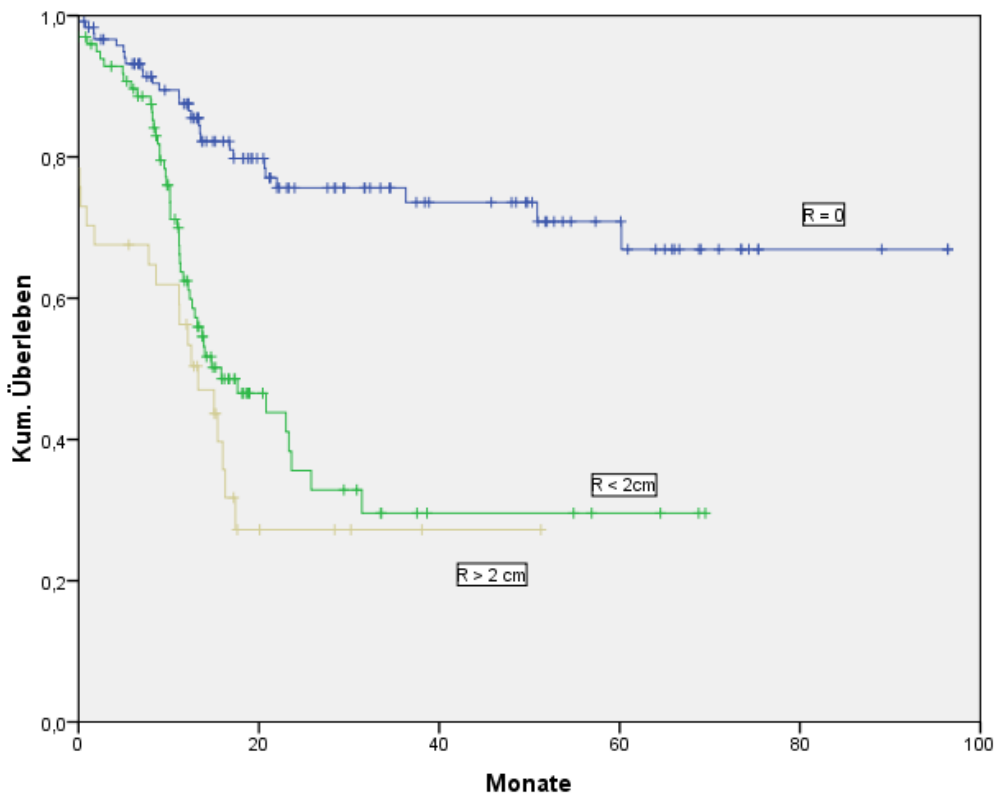


Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorrestes

3.14.5 Tumorrest FIGO I/II vs. III/IV

Tumorrest	Gesamtüberleben (p=0,003) Median [95%CI]				Rezidivfreies Überleben (p=0,000) Median [95%CI]	
	FIGO I/II (p=0,53)		FIGO III/IV (p=0,0023)		FIGO I/II (p=1,8)	FIGO III/IV (p<0,0001)
R0	n=66	79,2[70,2-88,3]*	n=55	60,6[49,6-71,5]*	72,3[61,8-82,9]	31,7[15,6-47,7]
≤ 2cm	n=4	55,8[35,1-76,5]	n=96	26,0 [22,2-29,8]	23,3[9,8-36,8]	13,7[12,4-15,1]
>2cm			n=39	17,1 [14,2-20,1]		15,4[13,8-17,1]

Tabelle 36: Überleben in Abh. des Tumorestes nach Stadien (*Mittelwert)

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens in FIGO I/II in Abhängigkeit des Tumorrestes zeigte sich ein mittleres Überleben von 79,2 Monaten [70,2-88,3] für Patienten ohne Tumorrest und von 55,8 [35,1-76,5] für Patienten mit einem Tumorrest >0- ≤ 2cm. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Kein Patient in Stadium I/II wies einen Tumorrest >2cm auf.

In Stadium III/IV jedoch zeigte sich ein signifikant (p=0,002) längeres Überleben für R0-resezierte Patienten. Das mittlere Überleben der R0-resezierten lag bei 60,6[49,6-71,5]. Der Unterschied des Überlebens der Patienten mit Tumorrest ≤ 2cm und >2cm war jedoch nicht signifikant (p=0,07).

Das mittlere rezidivfreie Überleben für Patienten ohne Tumorrest in Stadium I/II betrug 72,3 Monate [61,8-82,9].

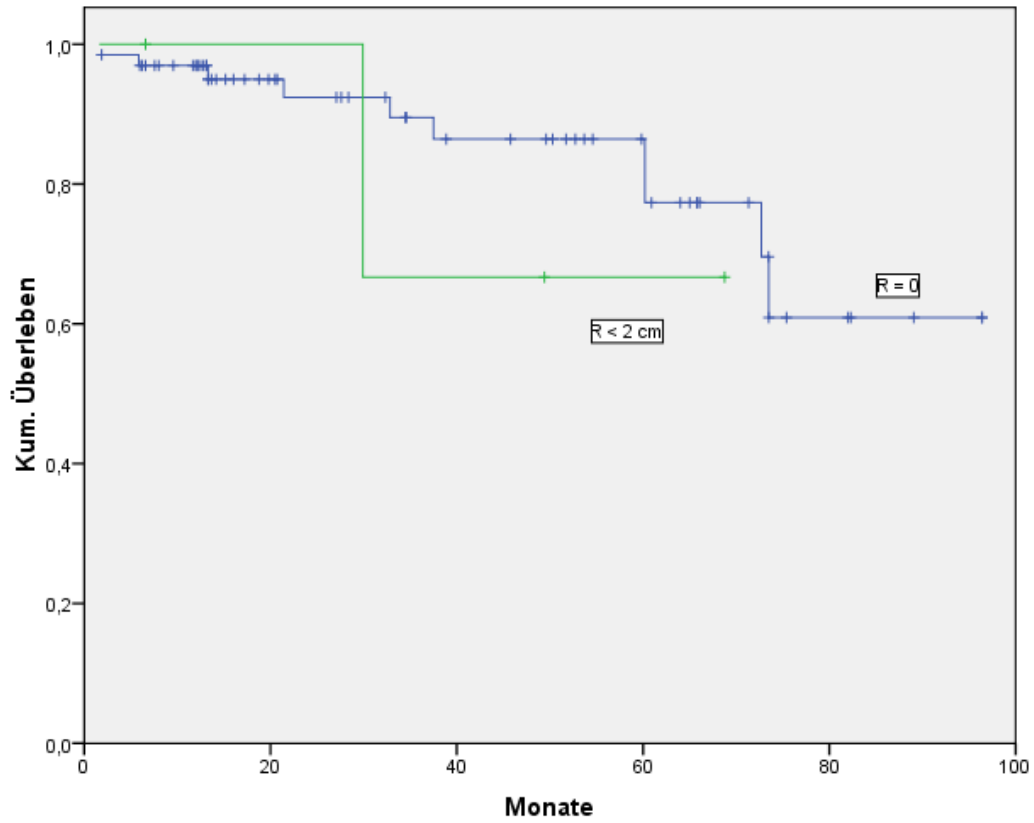


Abbildung 24: Überleben in Abhängigkeit des Tumorrestes - FIGO I/II

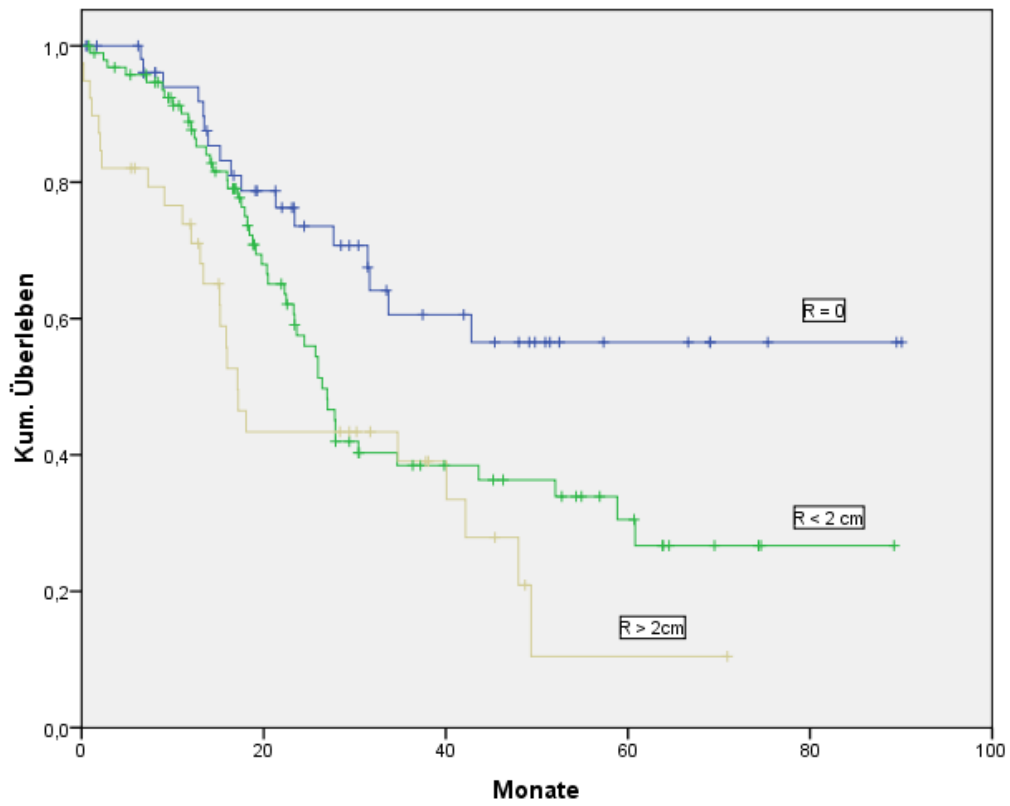


Abbildung 25: Überleben in Abh. des Tumorrestes - FIGO III/IV

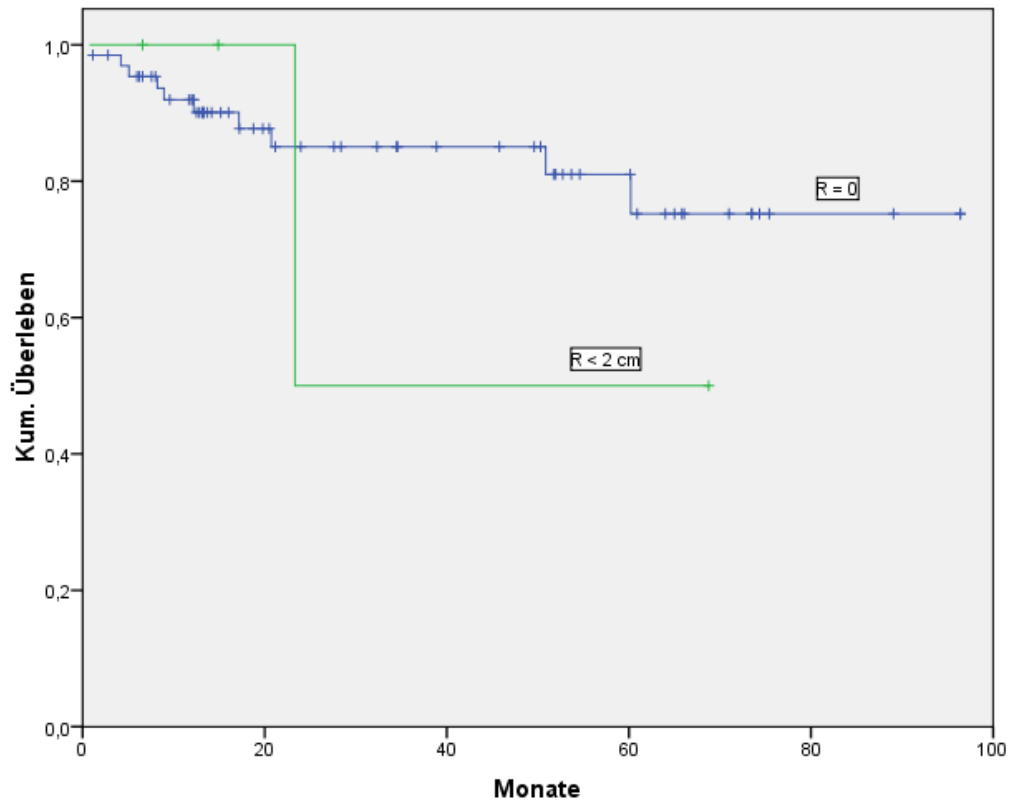


Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben - FIGO I/II

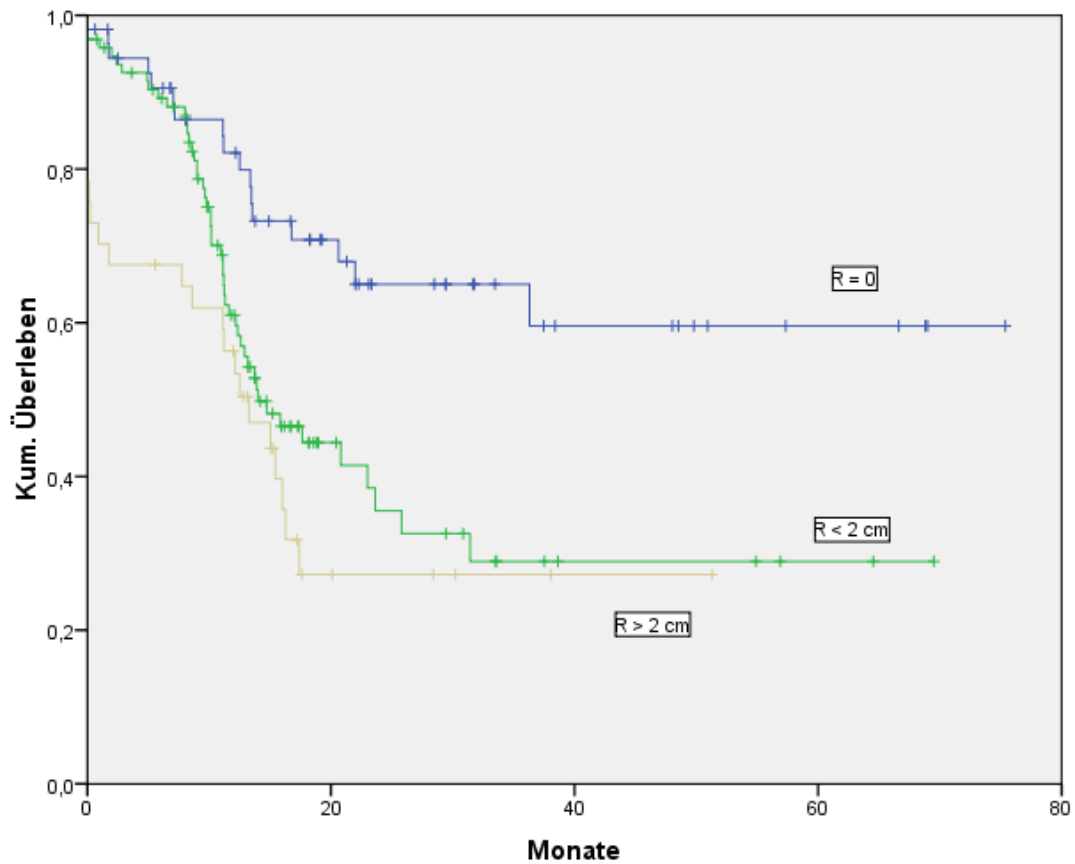


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben - FIGO III/IV

3.14.6 Darmbefall

Darmresektion	N	Gesamtüberleben (p=0,0086) Median [95%CI]	Rezidivfreies Überleben
Nein	176	72,7[53,7-91,7]	72,1 [61,5-82,7]
Ja	84	27,7[21,8-33,6]	23,7 [14,7-32,6]

Tabelle 37: Überleben nach Darmresektion

Nach erfolgter Darmresektion betrug das mediane Überleben 27,7 Monate vs. 72,7 Monate, wenn keine Darmresektion durchgeführt werden musste. Dieser Unterschied ist hochsignifikant (p=0,0086). Das mittlere rezidivfreie Überleben nach erfolgter Darmresektion lag bei 23,7 Monaten [14,7-32,6] vs. 72,1 Monaten [61,5-82,7]. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,14).

3.14.7 Tumorhistologie

Es gab keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich zwischen serösen und nicht-serösen Tumoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens 52,9 Monate [46,6-59,3] vs. 66 Monate [51,7-80,4]. Beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens bei serösem bzw. nichtserösem Karzinom zeigt sich ein nicht signifikanter Unterschied (p=0,116).

Histologie	N	Gesamtüberleben Median [95%CI]	Rezidivfreies Überleben Median [95%CI]
Serös	201	52,0 [35,6-68,5]	18,3 [15,5-21,1]
Nichtserös	59	34,6 (p=0,99)	33,6 [] p=0,07

Tabelle 38: Überleben in Abhängigkeit der Histologie

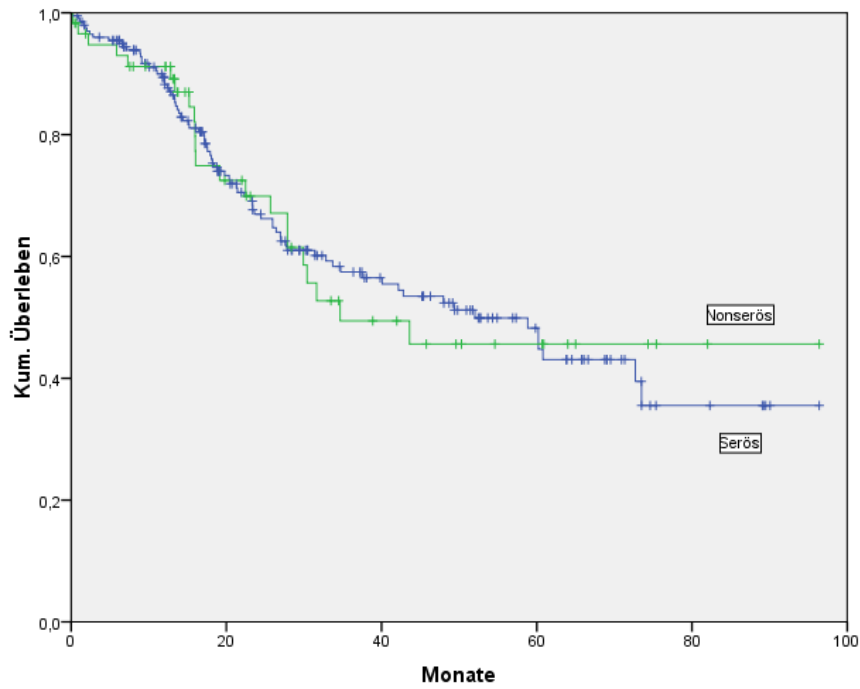


Abbildung 28: Überleben in Abh. der Histologie

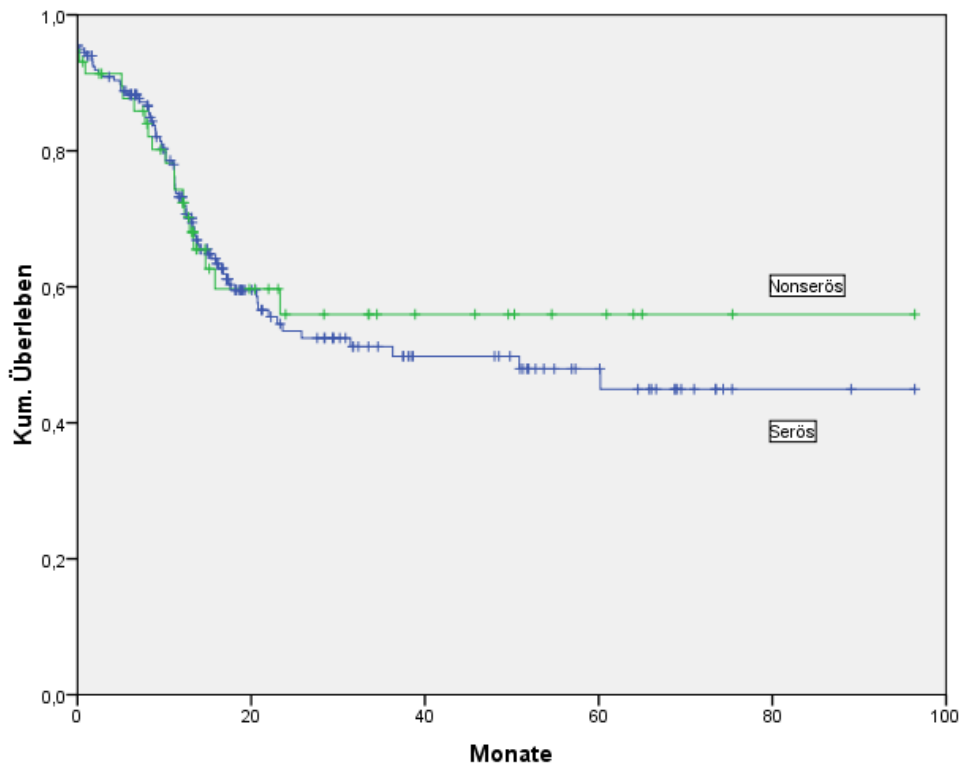


Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Histologie

3.14.8 Grading

Das Gesamtüberleben betreffend zeigt die Überlebensanalyse keine signifikanten Unterschiede ($p=0,057$) hinsichtlich gut, mittel und schlecht differenzierten

Ovarialkarzinomen (G1: Mittelwert 74,8 Monate, 95%CI[58,7-90,9], G2: Median 58,8 Monate [34,5-83,2], G3: Median: 40,1 [27,2-52,9]).

Für gut differenzierte Tumore in Stadium I/II betrug das mittlere Überleben 85,3 Monate [70,9-99,6], für mäßig differenzierte Tumore 80,63 [68,4-92,9].

Ein signifikanter Unterschied ($p=0,003$) zeigte sich beim rezidivfreien Überleben mit einem Mittelwert von 69,7 Monaten [50,0-89,3] für gut differenzierte Tumore, einem Median von 25,8 Monaten [15,5-36,1] bei mäßig differenzierten und einen Median von 16,8 Monaten [13,6-19,0] für schlecht differenzierte Tumore. Für gut differenzierte Tumore in Stadium I/II betrug das mittlere rezidivfreie Überleben 73,8 [51,7-95,9] Monate, bei mäßig differenzierten Tumoren 75,6 [61,0-89,2] Monate.

	Gesamtüberleben ($p=0,71$) Median [95%CI]		Rezidivfreies Überleben Median [95%CI]	
	FIGO I/II ($p=0,42$)	FIGO III/IV ($p=0,97$)	FIGO I/II	FIGO III/IV ($p=0,46$)
G1	74,8[58,7-90,9]*	52,0[19,9-84,1]	73,8 [51,7-95,9]*	31,4[0-68,7]
G2	58,8[34,5-83,2]*	31,4[24,3-38,5]	75,6 [61,0-89,2]*	15,9[11,5-20,3]
G3	72,7[53,6-91,8]	27,8[12,6-43,2]	50,87[9,7-92,3]	15,4[13-17,5]

Abbildung 30: Überleben in Abhängigkeit des Gradings – FIGO I/II vs. II/IV (*Mittelwert)

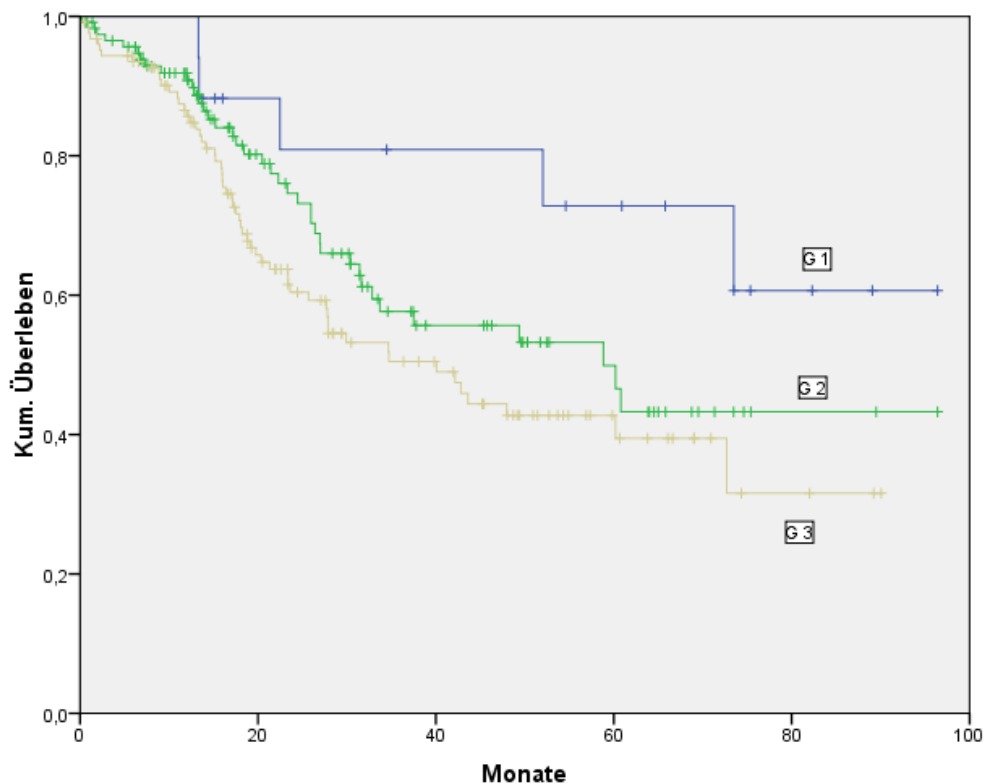


Abbildung 31: Überleben in Abh. des Gradings

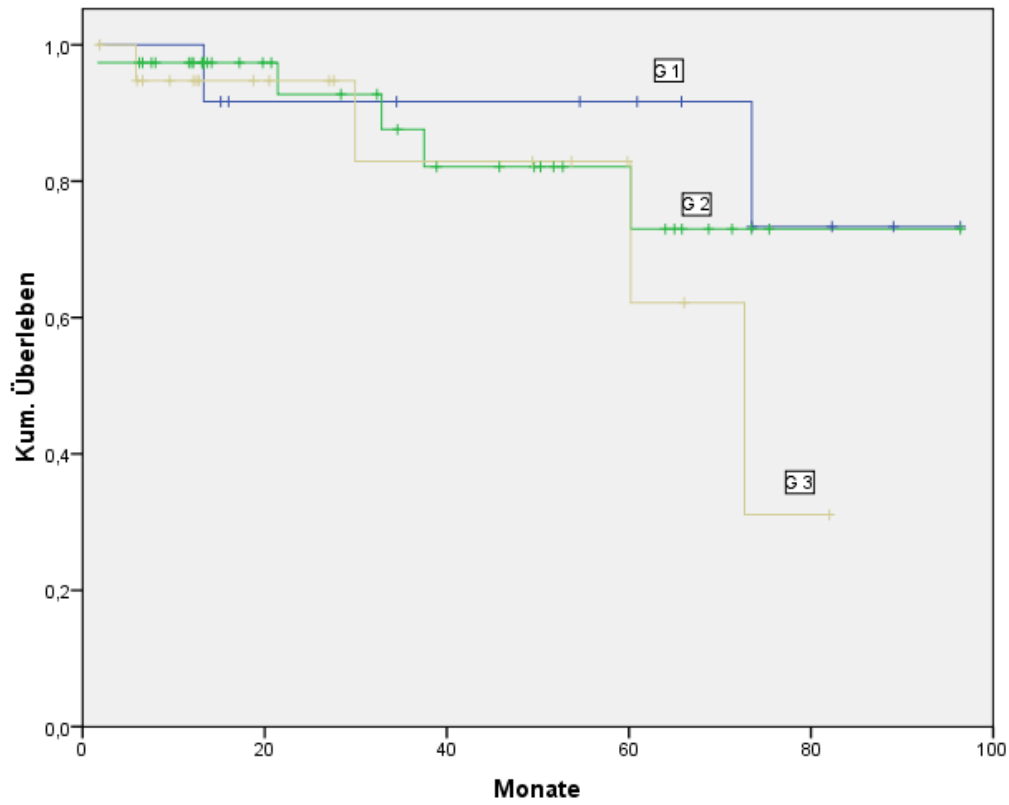


Abbildung 32: Überleben in Abh. des Gradings - FIGO I/II

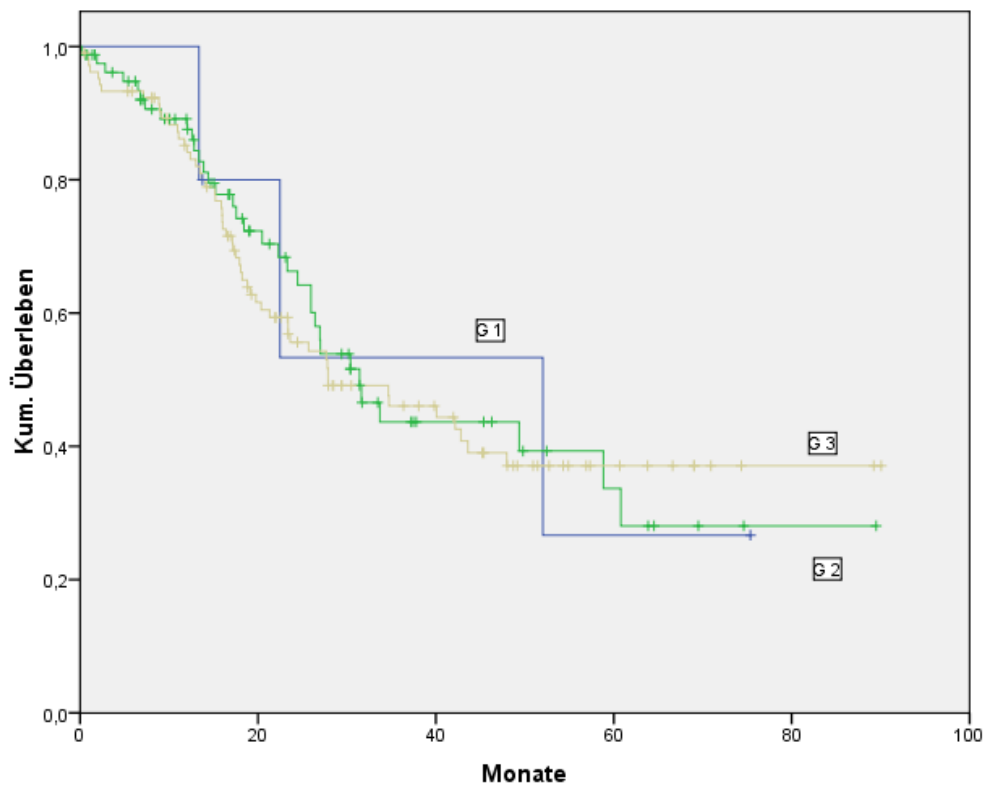


Abbildung 33: Überleben in Abh. des Gradings - FIGO III/IV

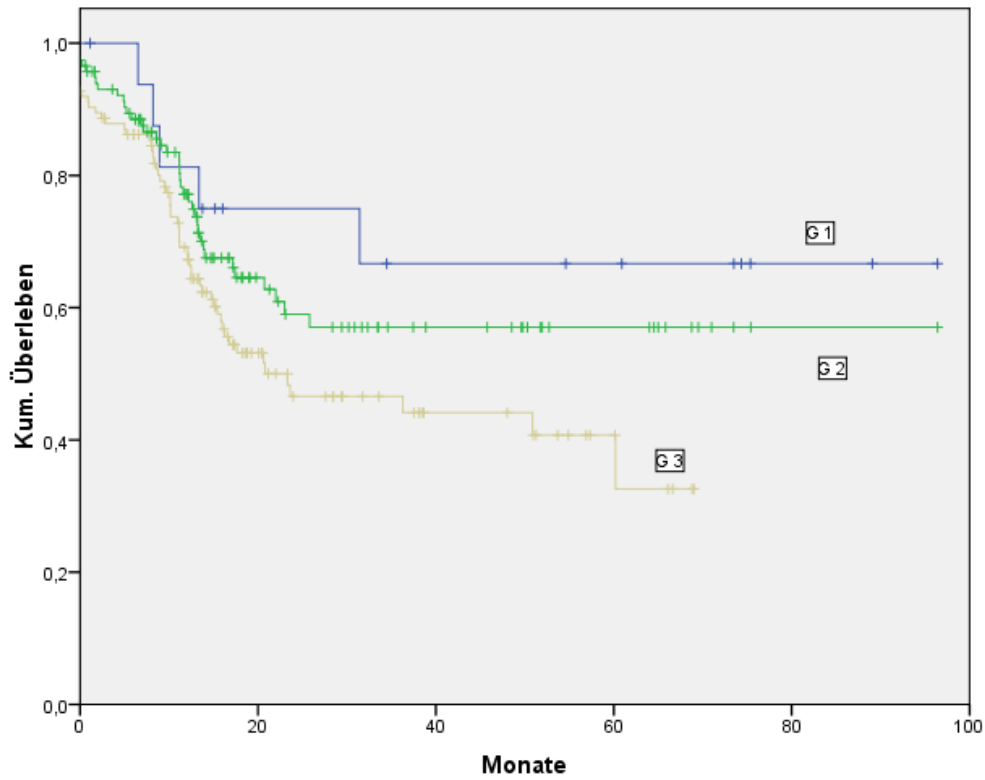


Abbildung 34: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Gradings

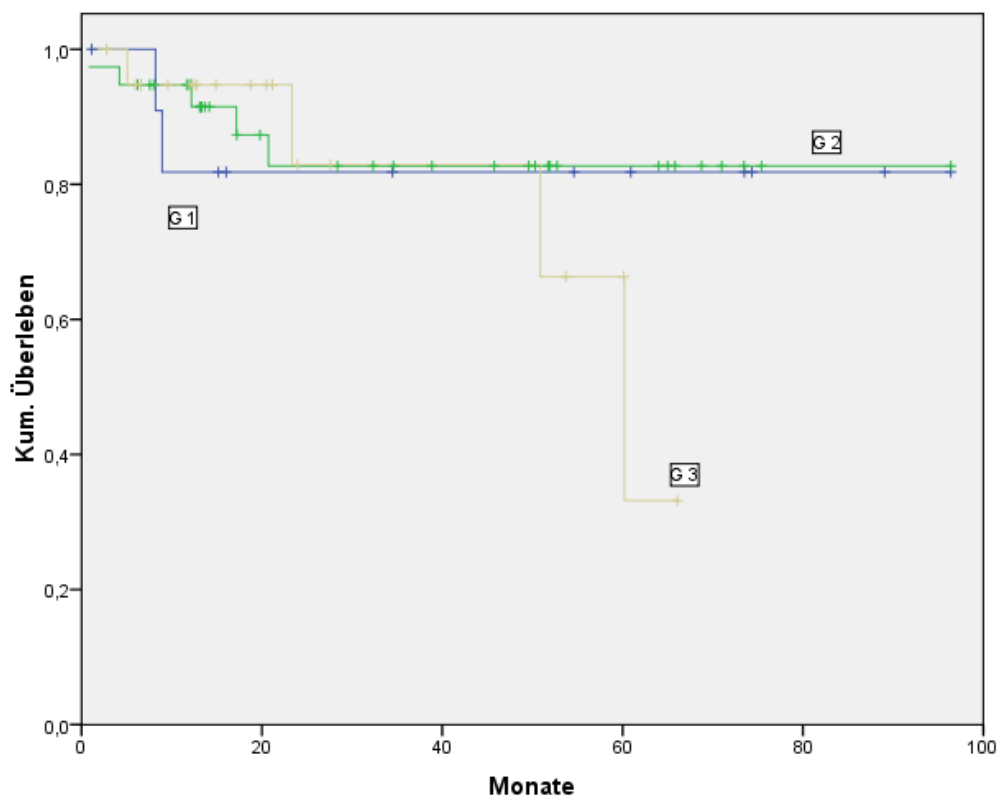


Abbildung 35: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Gradings FIGO I/II

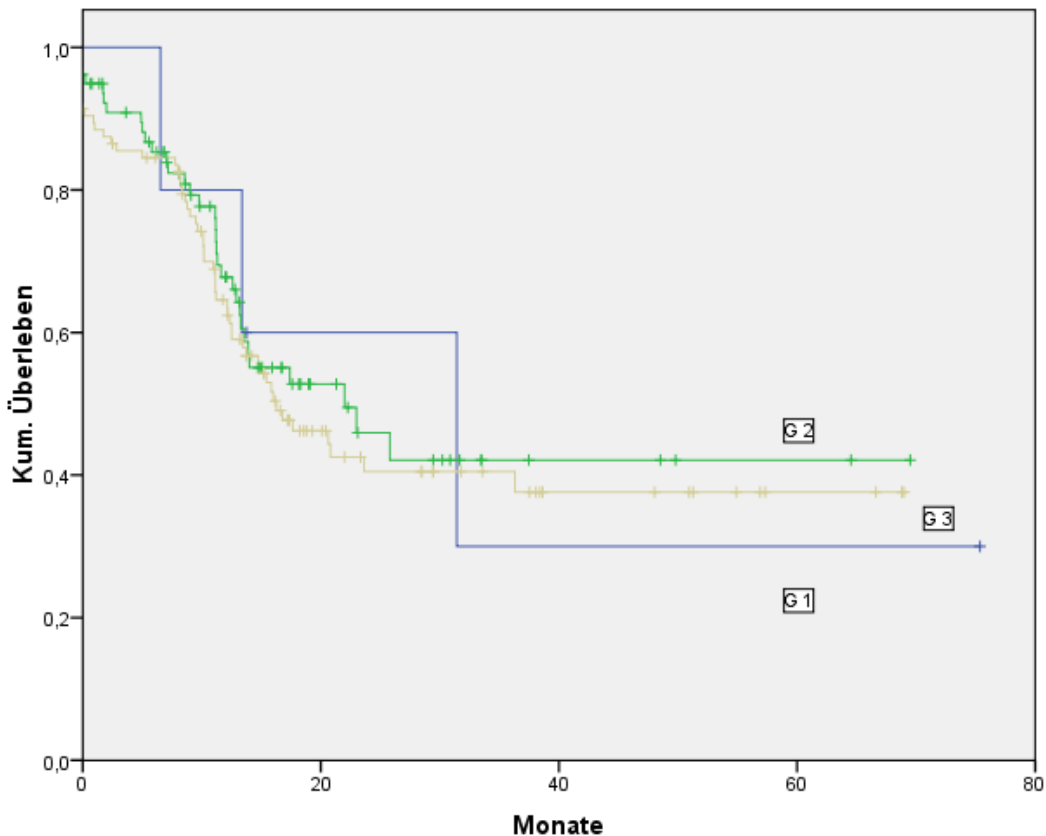


Abbildung 36: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Gratings FIGOIII/IV

3.14.9 CA-125-Spiegel

CA-125-Spiegel U/l	N	Gesamtüberleben (p<0,0001) Median [95%CI]	Rezidivfreies Überleben (p<0,0001) Median [95%CI]
≤ 35	24	79,0	64,5 [53,6-75,4]*
>35- ≤ 500	103	60,2[39,8-80,6]	29,4[19,2-39,7]
>500	82	24,5[18,4-30,6]	13,5[11,9-15,0]

Tabelle 39: Überleben in Abhängigkeit des CA-125-Spiegels (*Mittelwert)

Im Vergleich der Überlebenszeit in Abhängigkeit des präoperativ erhobenen CA-125-Spiegels zeigte sich ein signifikanter Unterschied der drei Gruppen. Alle Patientinnen mit einem präoperativen CA-125-Spiegel von ≤ 35 U/l lebten am Ende der Untersuchung. Beim Vergleich von Patienten mit Serumspiegeln >35 und ≤ 500 bzw. > 500U/l zeigte sich ein signifikant (p=0,018) schlechteres Überleben für Patienten mit Werten >500U/l. Das mittlere rezidivfreie Überleben für Patienten mit einem CA-125-Spiegel ≤ 35 U/l lag bei 64,5 Monaten [53,6-75,4].

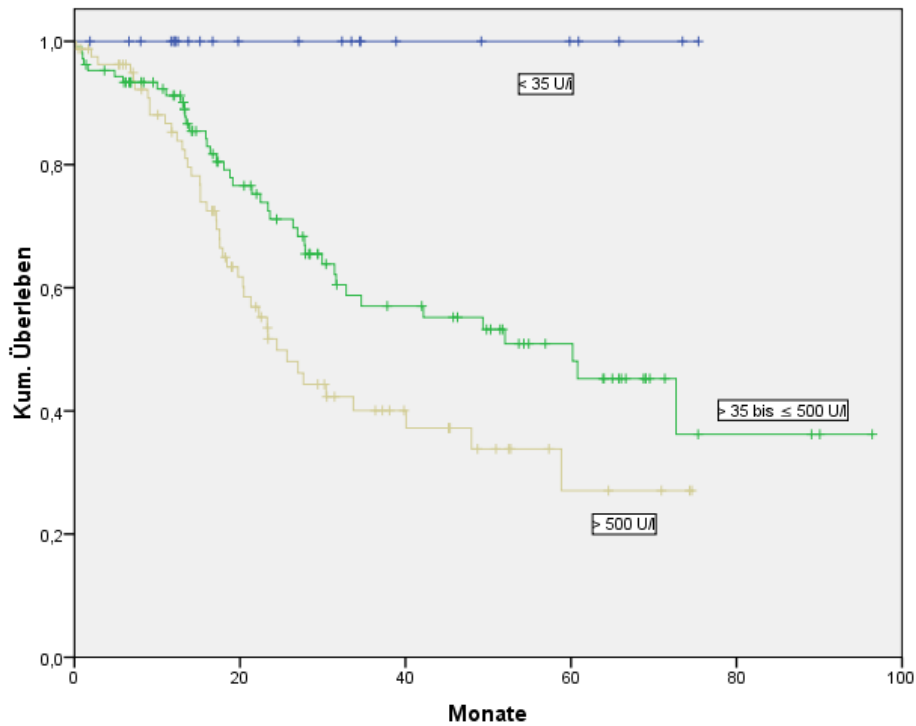


Abbildung 37: Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels

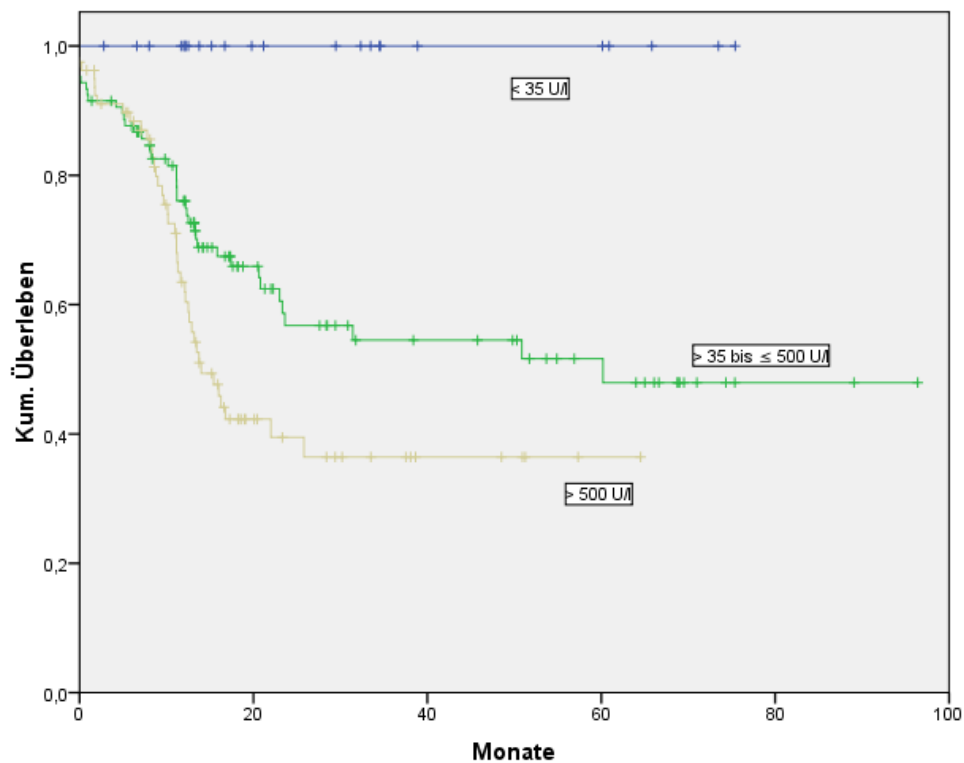


Abbildung 38: Rezidivfreies Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels

3.14.10 CA-125-Spiegel-Überleben nach Stadien

Der Mittelwert für das rezidivfreie Überleben in Stadium I/II bei CA-125-Spiegeln ≤ 35 lag bei 67,2 [56,6-77,9] und bei CA-125-Spiegeln $>35- \leq 500$ bei 73,1 [58,6-87,6] Monaten. Im

Stadium FIGO I/II fand sich kein Patient mit Werten >500 U/l. Beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens in Stadium III/IV zeigt sich ein signifikanter ($p=0,018$) Vorteil für Patienten mit Spiegeln $>35- \leq 500$ vs. >500 .

	Gesamtüberleben Median [95%CI]		Rezidivfreies Überleben (p=) Median [95%CI]	
	FIGO I/II ($p=0,037$)	FIGO III/IV ($p=0,142$)	FIGO I/II ($p=0,41$)	FIGO III/IV ($p=0,018$)
≤ 35 U/l	alle	Alle	67,2[56,6-77,9]*	29,5
$>35- \leq 500$	72,7[50,7-94,7]	34,7[13,1-56,3]	73,1[58,6-87,6]*	18,3[14,2-22,8]
>500	-	24,5[18,6-30,4]	-	13,5[11,8-15,1]

Tabelle 40: Überleben in Abh. des CA-125- Spiegels (*Mittelwert)

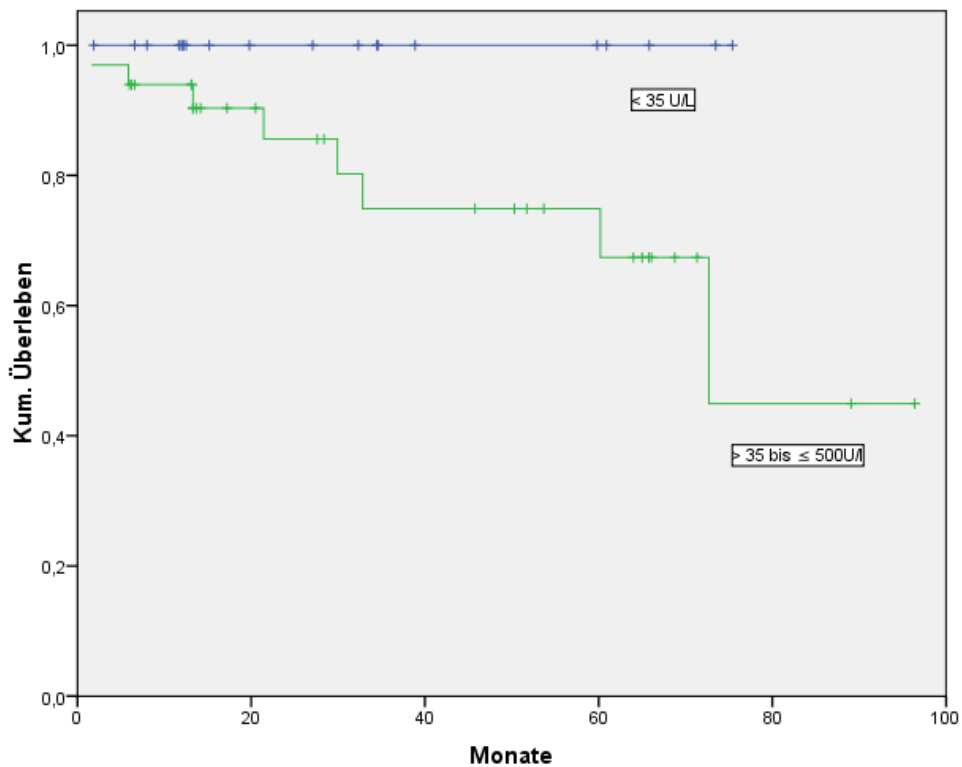


Abbildung 39: Überleben in Abh. des CA-125-Siegels - FIGO I/II

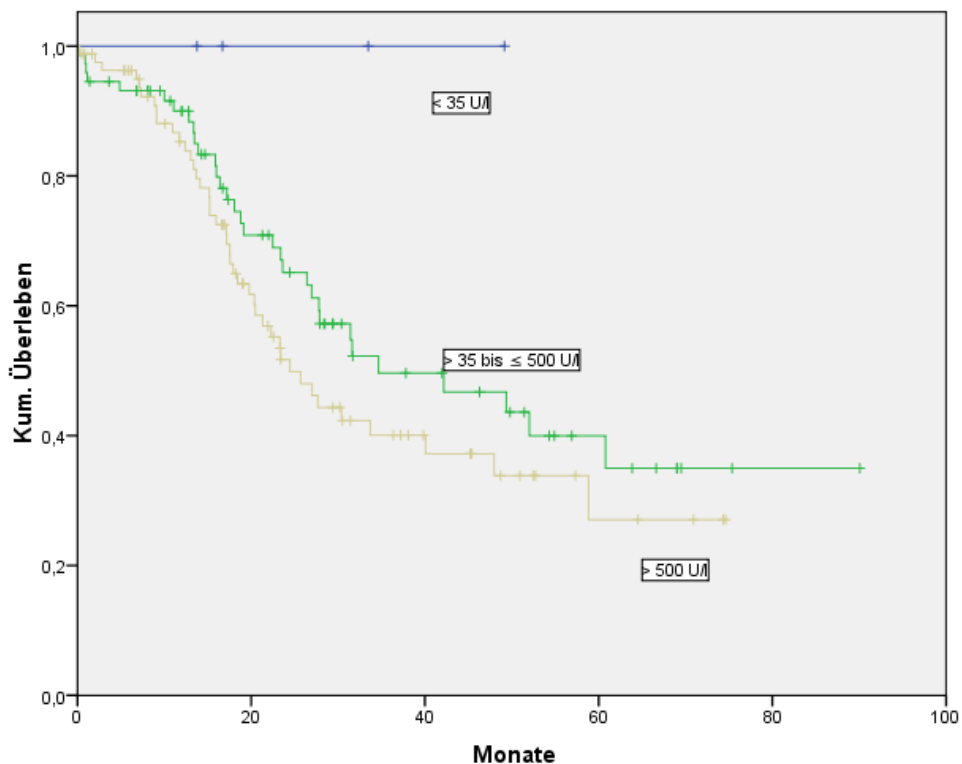


Abbildung 40: Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels - FIGO III/IV

Der Unterschied hinsichtlich des Überlebens in Stadium III/IV in Abhängigkeit des CA-125-Spiegels beim Vergleich $>35 \leq 500$ und >500 ist nicht signifikant ($p=0,192$).

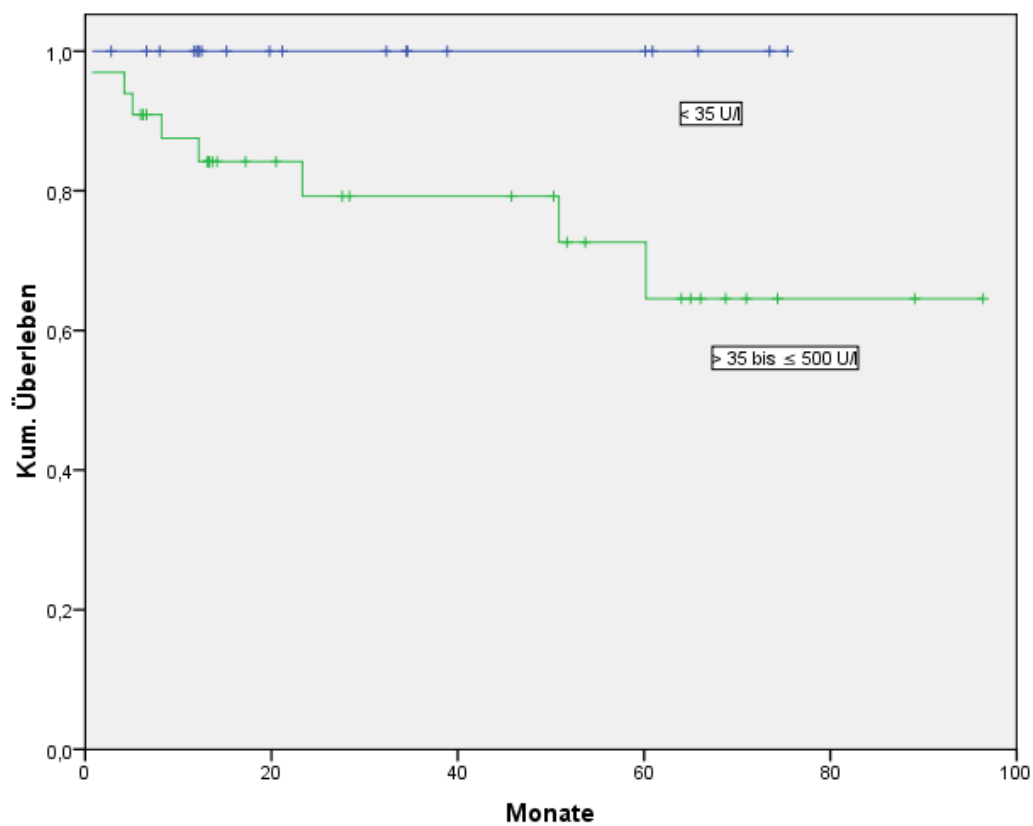


Abbildung 41: Rezidivfreies Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels- FIGO I/II

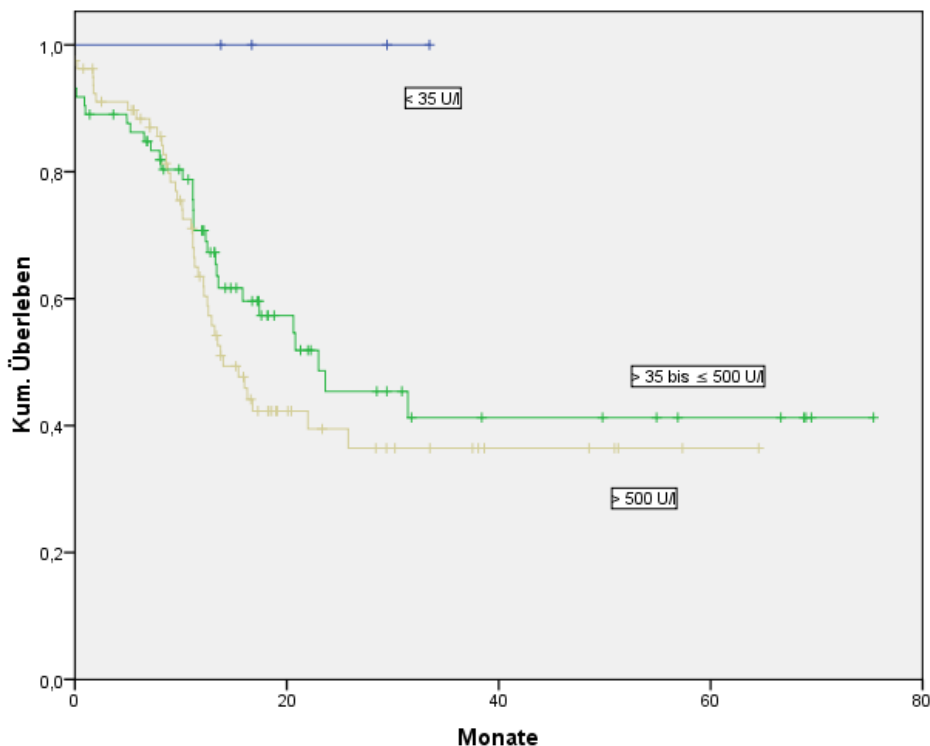


Abbildung 42: Rezidivfreies Überleben in Abh. des CA-125-Spiegels- FIGO III/IV

3.14.11 Überleben in Abhängigkeit der Lymphonodektomie

	Gesamtüberleben Median [95%CI]		
	Gesamt (p<0,0001)	FIGO I/II (p=0,011)	FIGO III/IV (p=0,003)
Pelvin	31,5[16,7-46,1]	65,1 [52,1-78,1]*	23,6[12,4-35,6]
Pelv.+ paraaortal	72,7	84,7 [75,6-93,7]*	47,9[27,8-68,2]
Ohne	21,3[6,5-36,3]	29,9[12,2-47,7]	17,2[12,8-21,5]

Tabelle 41: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie (*Mittelwert)

Im Stadium FIGO I/II lag das mittlere Überleben nach pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie bei 84,7 Monaten [75,6-93,7], nach alleiniger pelviner LNE bei 65,1 Monaten [52,1-78,1]. Bei Patienten ohne Lymphonodektomie lag das mediane Überleben bei 21,5 Monaten [6,5-36,3]

Beim stadienabhängigen Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit der Lymphonodektomie zeigt sich ein signifikant (p<0,001) längeres Überleben, wenn eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wird.

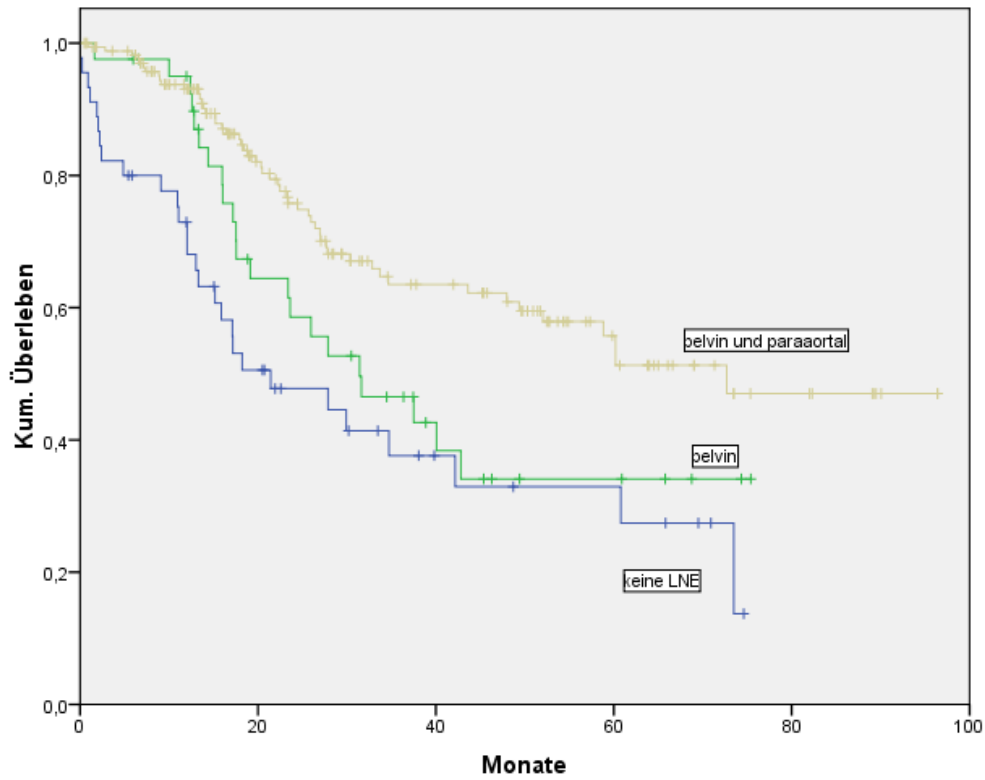


Abbildung 43: Überleben in Abhängigkeit der Lymphonodektomie

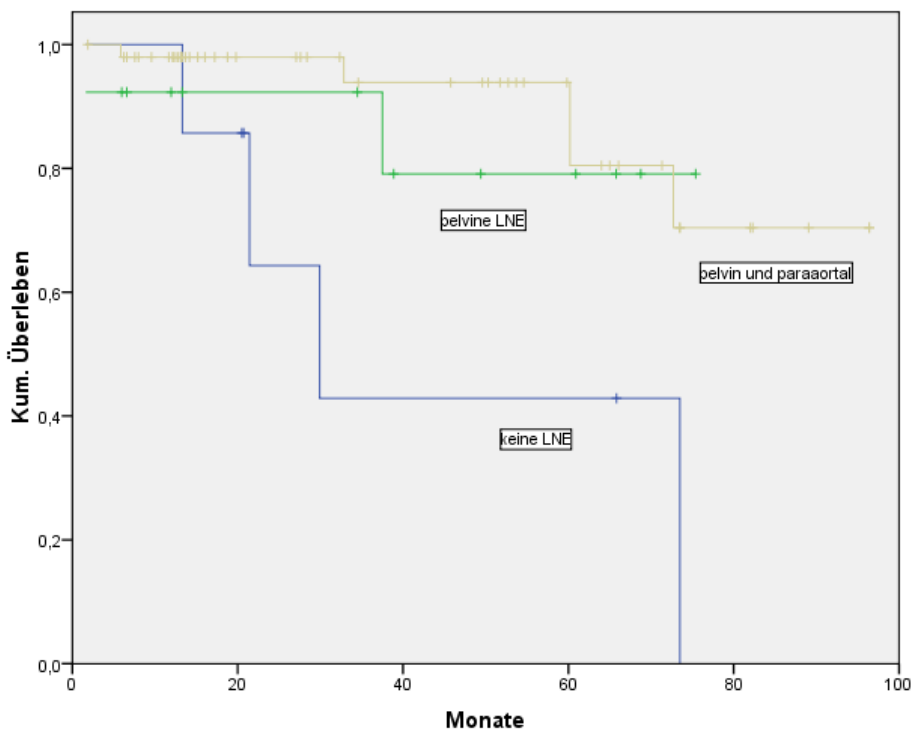


Abbildung 44: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie - FIGO I/II

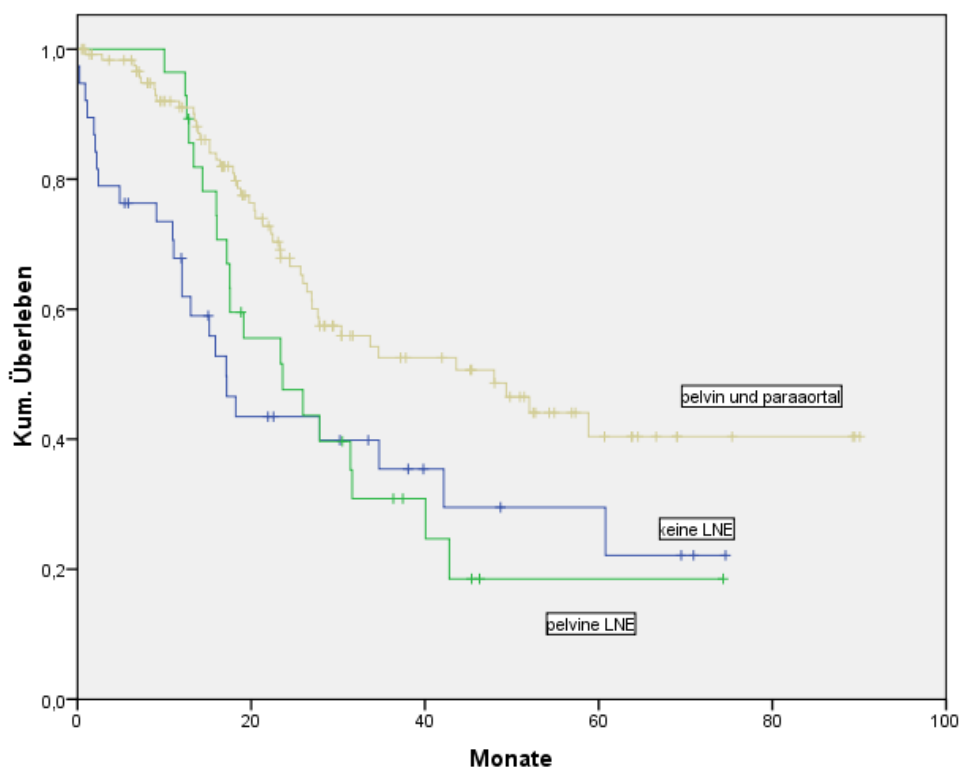


Abbildung 45: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie - FIGO III/IV

3.14.12 Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie

	Gesamtüberleben Median [95%CI]		
	Gesamt (p=0,06)	FIGO I/II (p=0,039)	FIGO III/IV (p=0,098)
Pelvin	14,9 [19,3-38,2]	60,6 [42,7-78,4]*	11,2 [7,2-15,2]
Pelv.+ paraaortal	22,27[13,5-31,1]	74,6 [62,9-86,6]*	17,2 [14,5-19,88]
ohne	17,63 [5,0-30,25]	23,3[4,0-52,9]	17,6[6,6-28,7]

Tabelle 42: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie (*Mittelwert)

Beim stadienunabhängigen Vergleich des rezidivfreien Überlebens der Patienten mit alleiniger pelviner vs. pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie zeigt sich ein signifikanter (p=0,042) Vorteil für Patienten mit kombiniert pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie.

Das mittlere rezidivfreie Überleben in Stadium I/II für Patienten mit alleiniger pelviner lag bei 60,6 [42,7-78,4] und bei 74,6 [62,9-86,6] für Patienten mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie.

In Stadium III/IV zeigte sich ein signifikanter Vorteil (p=0,0032) für Patienten, bei denen eine kombiniert pelvin und paraaortale vs. alleiniger pelviner Lymphonodektomie durchgeführt worden war.

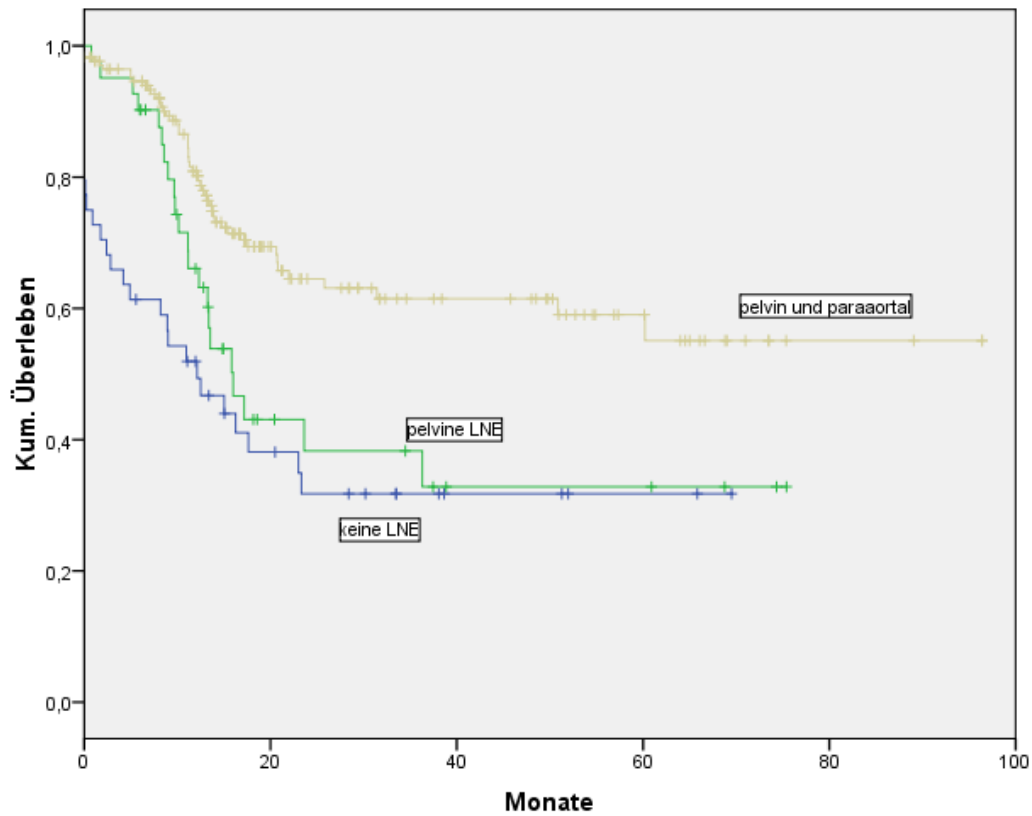


Abbildung 46: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie

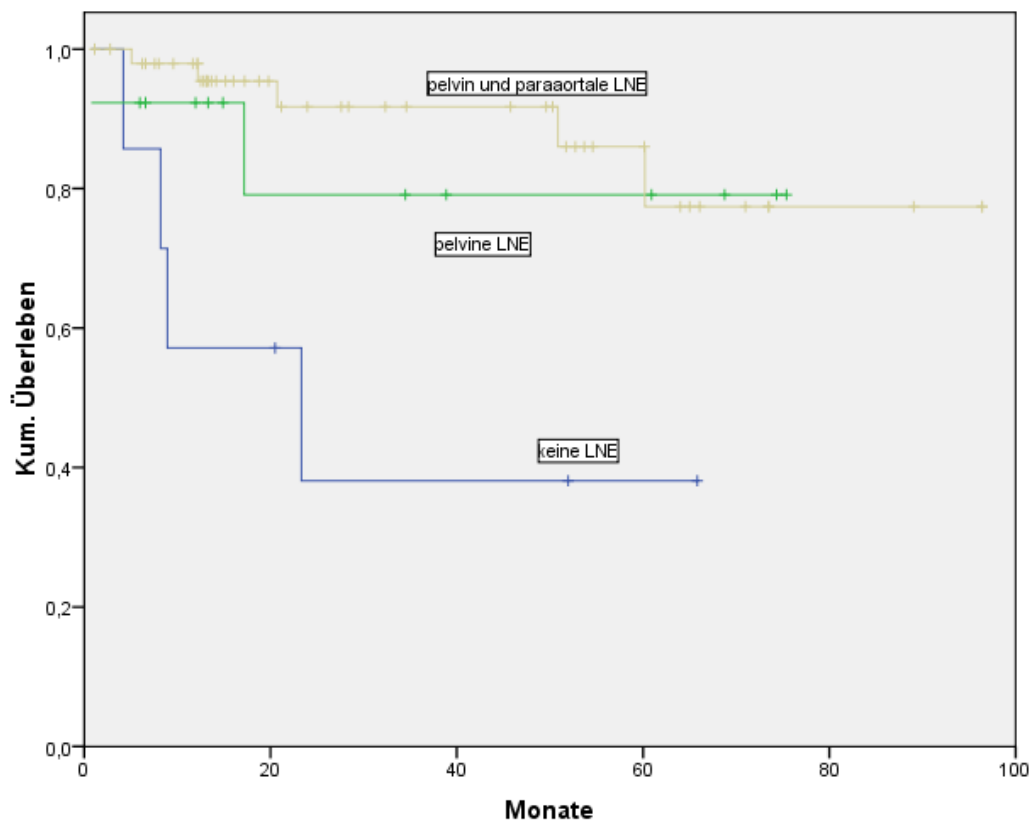


Abbildung 47: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie in Stadium I/II

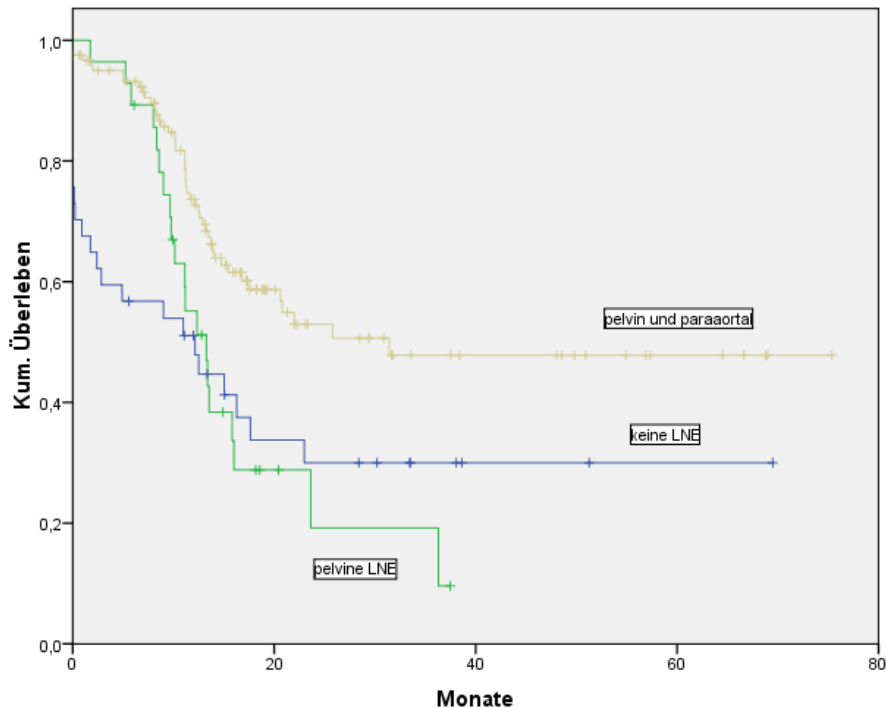


Abbildung 48: Rezidivfreies Überleben in Abh. der Lymphonodektomie in Stadium III/IV

3.14.13 Lymphonodektomie bei R0-resezierten

	Gesamtüberleben Median [95%CI]	
	R0 (p=0,064)	R1 (p=0,061)
Pelvin	42,8[26,5-59,1]	23,6[14,1-33,2]
Pelv.+ paraaortal	75,7 [67,0-84,4]*	30,4[10,8-49,9]
Ohne	73,5	17,1[13,0-21,2]

Tabelle 43: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie und des Tumorrestes (*Mittelwert)

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens bei Patienten ohne Tumorrest zeigte sich ein mittleres Überleben von Patienten mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie von 75,7 Monaten mit einem 95% CI[67,0-84,4]. Bei Patientinnen mit alleiniger pelviner zeigte sich ein medianes Überleben von 42,8 Monaten vs. 73,5 Monaten für Patienten ohne Lymphonodektomie. Hierbei ist der Einfluss der Patienten in Stadium I, welche keine Lymphonodektomie erhielten, zu berücksichtigen. Unter den Patienten, bei denen ein Tumorrest zurückgelassen werden musste, zeigt sich ein knapp nicht signifikant besseres Überleben für Patienten mit kombiniert pelvin und paraaortaler vs. alleiniger pelviner vs. ohne Lymphonodektomie.

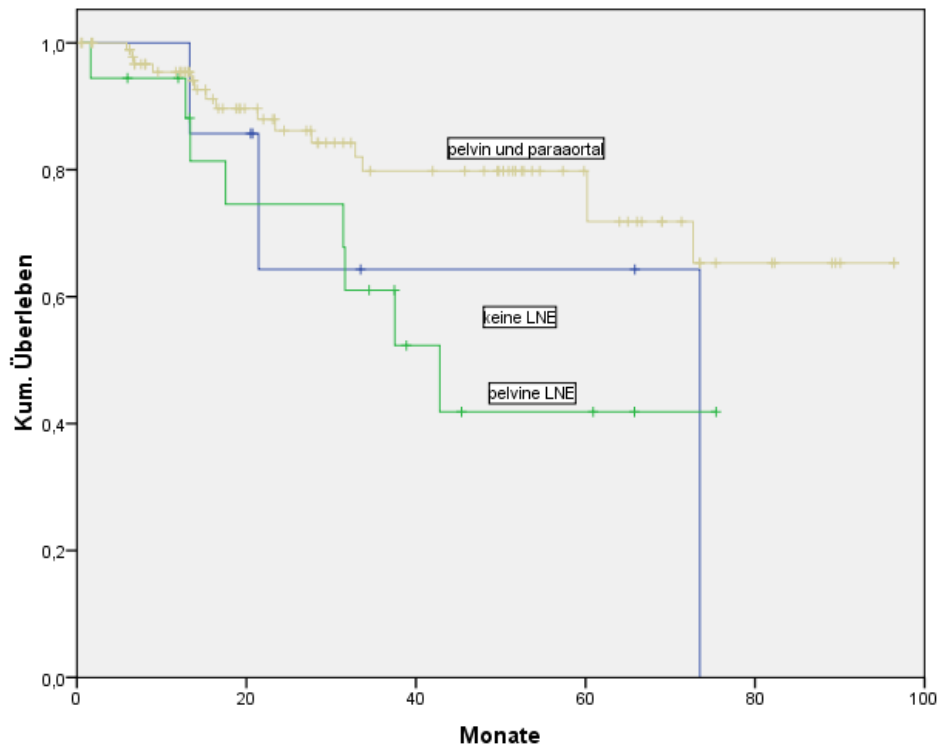


Abbildung 49: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie bei R0-resezierten Patienten

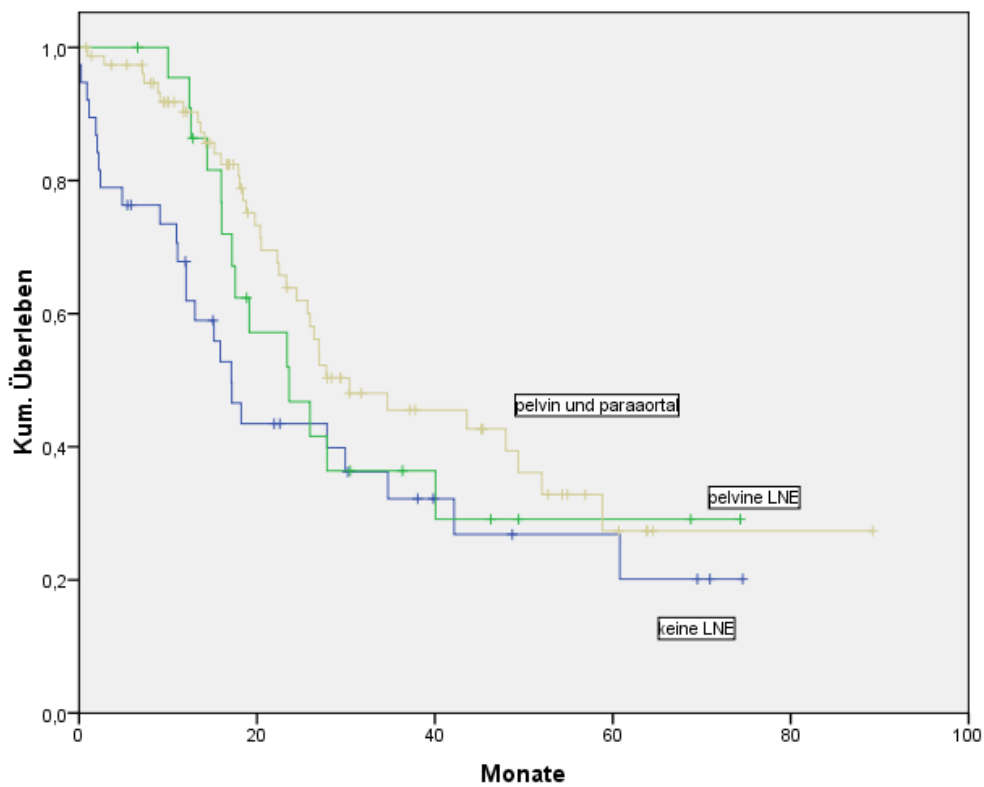


Abbildung 50: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie bei Tumorrest

3.14.14 Überleben nach FIGO bei R0

	Gesamtüberleben Median [95%CI]	
	FIGO I/II (p=0,06) Mittleres Überleben	FIGO III/IV (p=0,15) Mittelwert
Pelvin	61,2[44,0-78,4]	31,4[11,9-50,9]
Pelv.+ paraaortal	84,7[75,7-93,7]	64,6[52,1-77,1]
ohne	49,0[16,6-81,4]	

Tabelle 44: Überleben bei R0- nach FIGO

Beim Vergleich des stadienabhängigen Überlebens R0-resezierter Patienten in Stadium III/IV zeigt sich für die Gruppe mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie ein mittleres Überleben von 64,6 Monaten [51,6-77,7]. Patienten, bei denen nur eine pelvine Lymphonodektomie durchgeführt wurde, zeigte sich ein medianes Überleben von 31,6 Monaten [0-67,8]. In Stadium I/II hingegen zeigt sich mit Ausweitung der Lymphonodektomie ein zwar nicht signifikanter (p=0,06) Vorteil, es zeigt sich jedoch ein eindeutiger Trend.

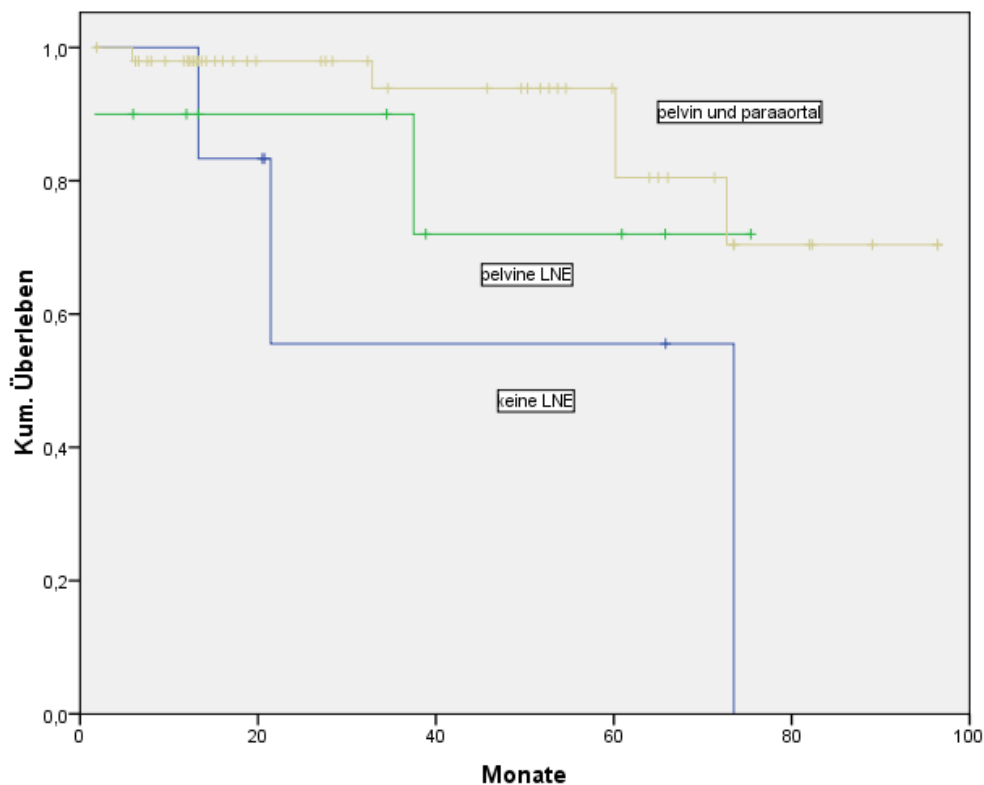


Abbildung 51: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie bei R0 - FIGO I/II

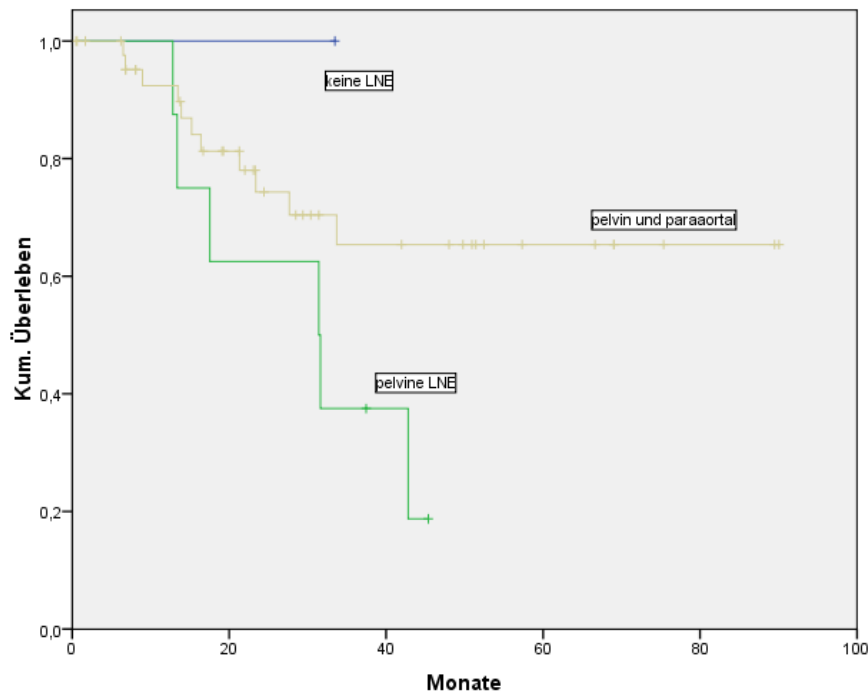


Abbildung 52: Überleben in Abh. der Lymphonodektomie bei R0 - FIGO III/IV

	Pelvin + paraaortal	Pelvin	Keine Lne	P
Alter in Jahren (Median)	59	70	68	(p<0,001)
I/II	28,9	31,0	15,6	(p=0,162)
III/IV	71,1	69,0	84,4	
R0	54,9	42,9	15,6	(p<0,0001)
≤ 2cm	38,2	50,0	31,0	
>2cm	6,9	7,1	53,3	
CA-125 U/l Median	320	192,5	561	(p=0,297)

Tabelle 45: Lymphonodektomie - Verteilung ausgewählter Parameter

Tabelle 45 zeigt die Verteilung der erfolgten Lymphonodektomie in Abhängigkeit verschiedener Parameter. Patienten mit kombiniert pelvin und paraaortaler Lymphonodektomie zeigten ein signifikant ($p < 0,001$) niedrigeres medianes Alter. Eine kombiniert pelvin und paraaortale Lymphonodektomie wurde signifikant häufiger nach erfolgter R0-Resektion durchgeführt ($p < 0,0001$).

Das Stadium sowie der mediane CA-125-Spiegel zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Art der Lymphonodektomie.

3.14.15 Überleben in Abh. des Nodalstatus

Nodalstatus	N	Gesamtüberleben p=		Rezidivfreies Überleben	
		Median [95%CI]		Median [95%CI]	
N0		66,7[58,2-75,2]*	(p<0,0001)	68,8[46,8-90,8]	(p<0,0001)
N1		40,1[22,9-57,3]		15,2[12,8-17,7]	
Nx		18,2[5,0-31,4]		17,6[6-29,3]	
Lk-Index			(p<0,0001)		(p<0,0001)
0	96	66,7[58,2-75,2]*		68,8[46,8-90,8]	
>0- ≤ 0,5	78	52,0[30,6-73,5]		17,3[13,5-21,0]	
>0,5	21	19,8[14,9-24,6]		11,2[9,7-12,7]	

Tabelle 46: Überleben in Abh. des Nodalstatus (*Mittelwert)

Der Mittelwert für das Überleben nodalnegativer Patienten betrug 66,7 Monate und einem 95% CI [58,2-75,2]. Im Vergleich zeigten nodalnegative Patienten ein signifikant ($p < 0,0001$) besseres Überleben als nodalpositive bzw. Patienten mit unklarem Lymphknotenstatus. Die genauere Differenzierung an Hand des Lymphknotenindex zeigt eine signifikant ($p < 0,0001$) schlechtere Prognose mit steigendem Indexwert. Auch hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Patienten ohne Lymphknotenbeteiligung, bzw. niedrigem Lymphknotenindex.

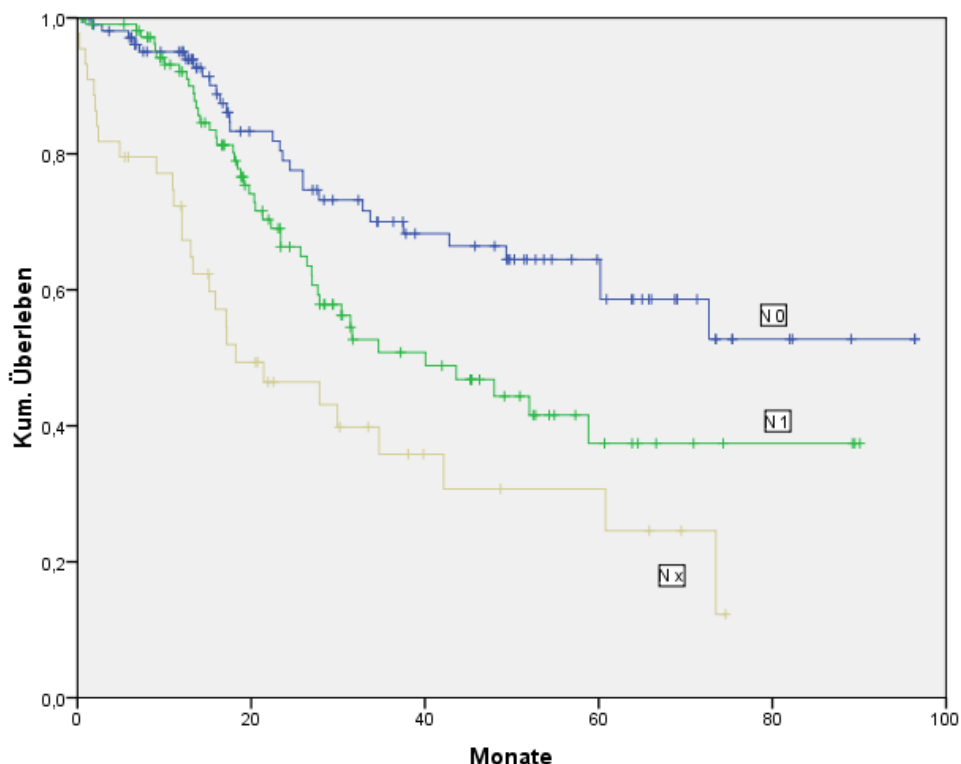


Abbildung 53: Überleben in Abh. des Nodalstatus

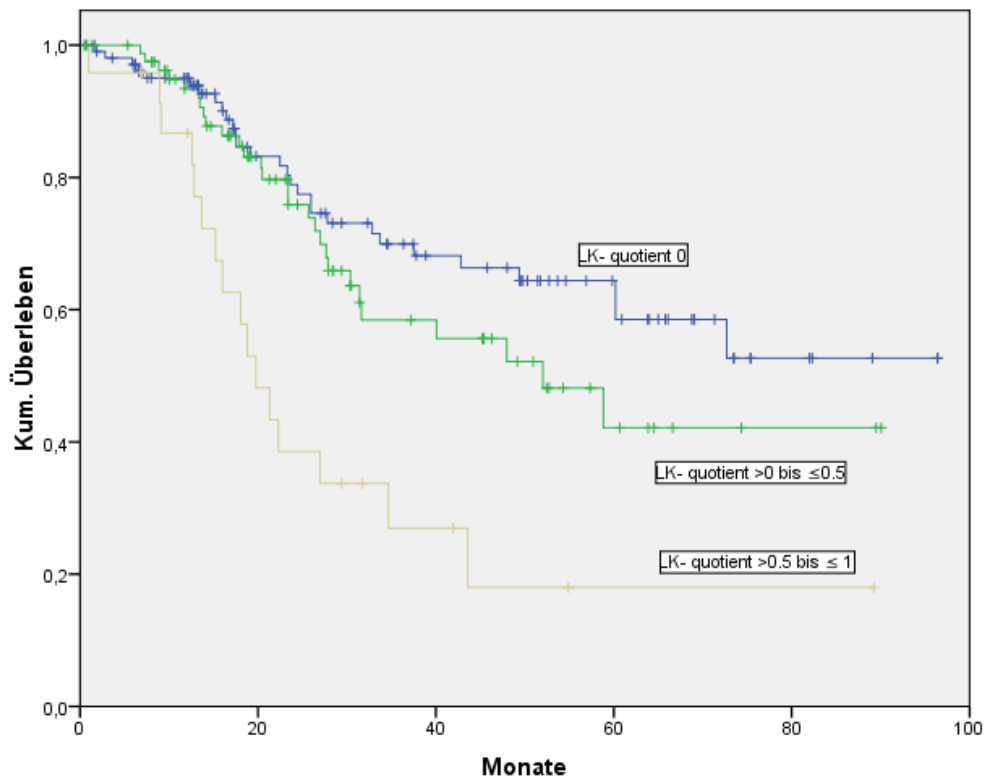


Abbildung 54: Überleben in Abh. des Lymphknotenindex

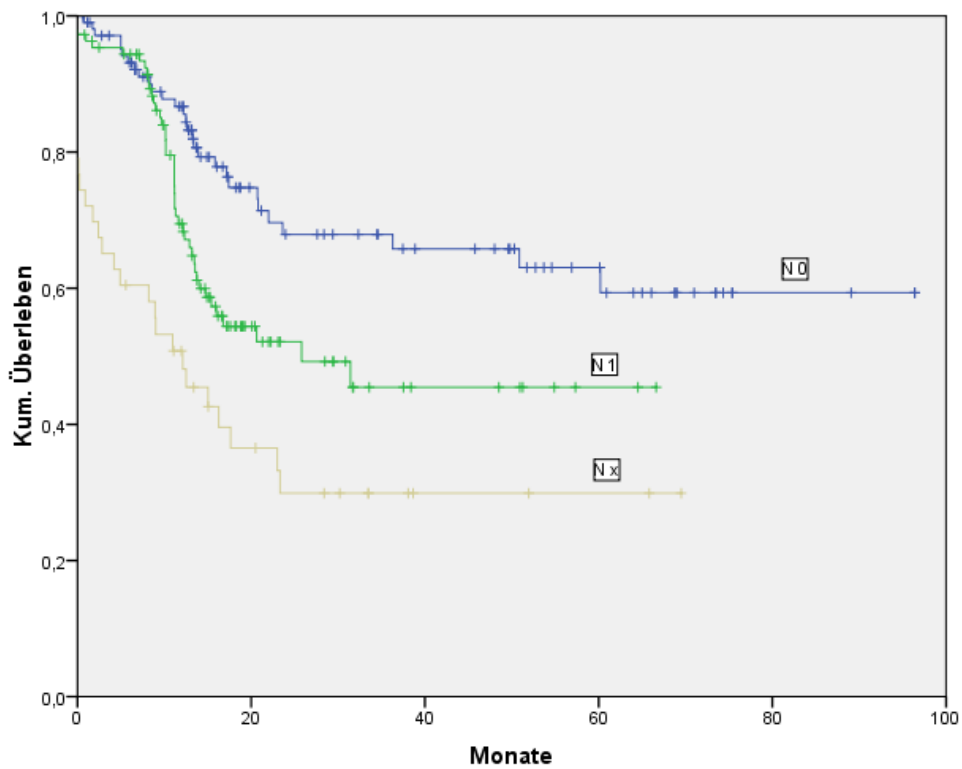


Abbildung 55: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Nodalstatus

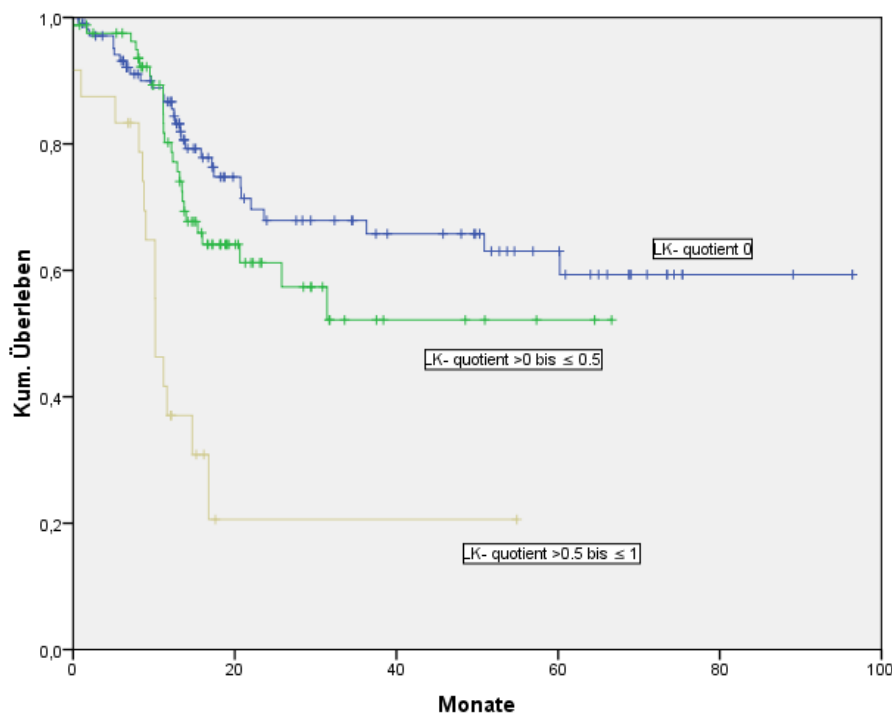


Abbildung 56: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Lymphknoten-Quotienten

3.14.16 Überleben in Abhängigkeit von Nodalstatus und Tumorrest

	Gesamtüberleben (p=0,0006) Median [95%CI]			Rezidivfreies Überleben (p=0,045) Median [95%CI]			
	R0	R≤ 2cm	R>2cm	R0	R≤ 2cm	R>2cm	
N0	76,6[67,7-85,5]*	24,5[21,8-27,1]	49,4 (n=1)	69,9[60,0-79,9]*	13,9[10,6-17,2]	13,3[13,1-13,4]	p<0,0001
N1	59,9[45,3-74,5]*	27,9[18,9-36,9]	40,1[14,2-65,9]	29,5[16,2-42,8]	13,2[11,4-15,7]	15,2[10,7-20,6]	p<0,0026
Nx	73,5	27,9[11,2-44,5]	13,0[7,8-18,3]	51,9[0-50,9]	17,6[5,2-30,1]	16,3[13,3-19,2]	p=0,64

Tabelle 47: Nodalstatus – Tumorrest (*Mittelwert)

Das mittlere Gesamtüberleben für nodalnegative Patienten ohne Tumorrest lag bei 76,6 Monaten [67,7-85,5], für nodalpositive Patienten ohne Tumorrest lag das mittlere Überleben bei 59,9 Monaten [45,3-74,5].

Tabelle 47 zeigt den sinkenden Einfluss des Nodalstatus bei zurückgelassenem Tumorrest. Nodalnegative Patienten mit einem Tumorrest $>0 \leq 2\text{cm}$ zeigen ein schlechteres Überleben als Patienten mit positivem Nodalstatus (24,5 Monate vs. 27,9 Monate).

Das mittlere rezidivfreie Überleben für nodalnegative Patienten ohne Tumorrest lag bei 69,9 Monaten [60,0-79,9]. Auch bezüglich des rezidivfreien Überlebens zeigt sich der sinkende Einfluss des Nodalstatus bei zurückgelassenem Tumorrest.

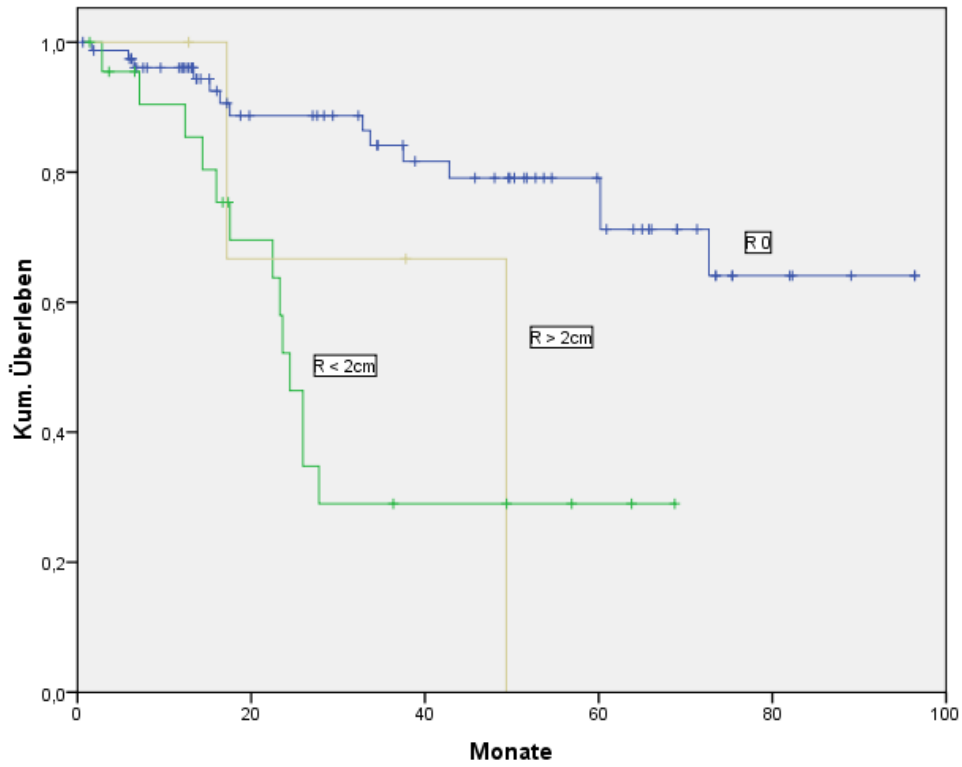


Abbildung 57: Überleben nodalnegativer Patienten in Abh. des Tumorrestes

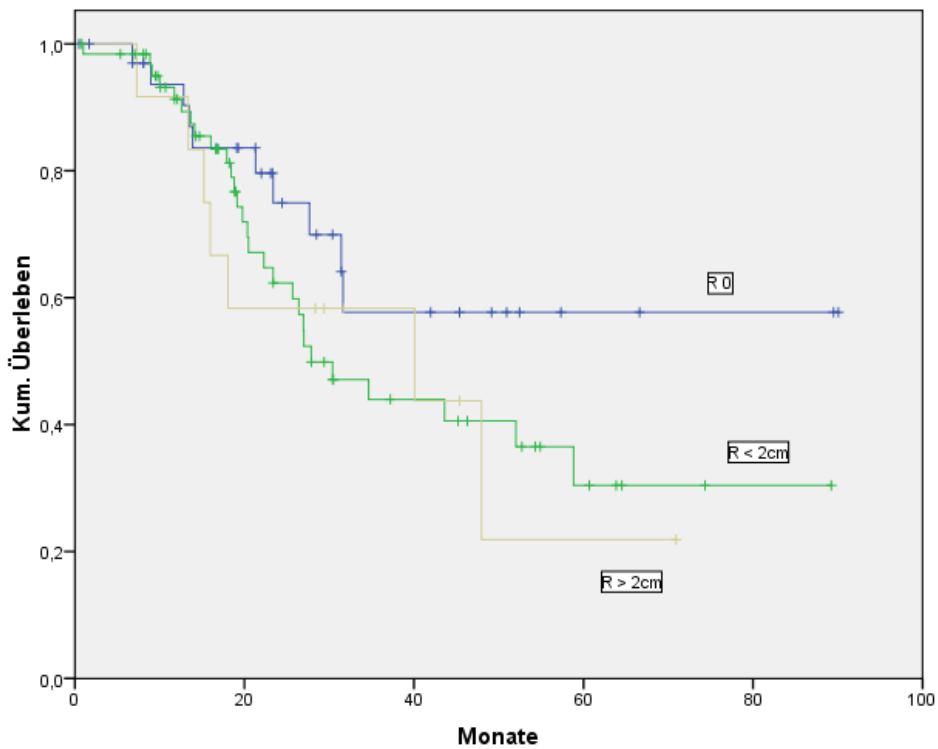


Abbildung 58: Überleben nodalpositiver Patienten in Abh. des Tumorrestes

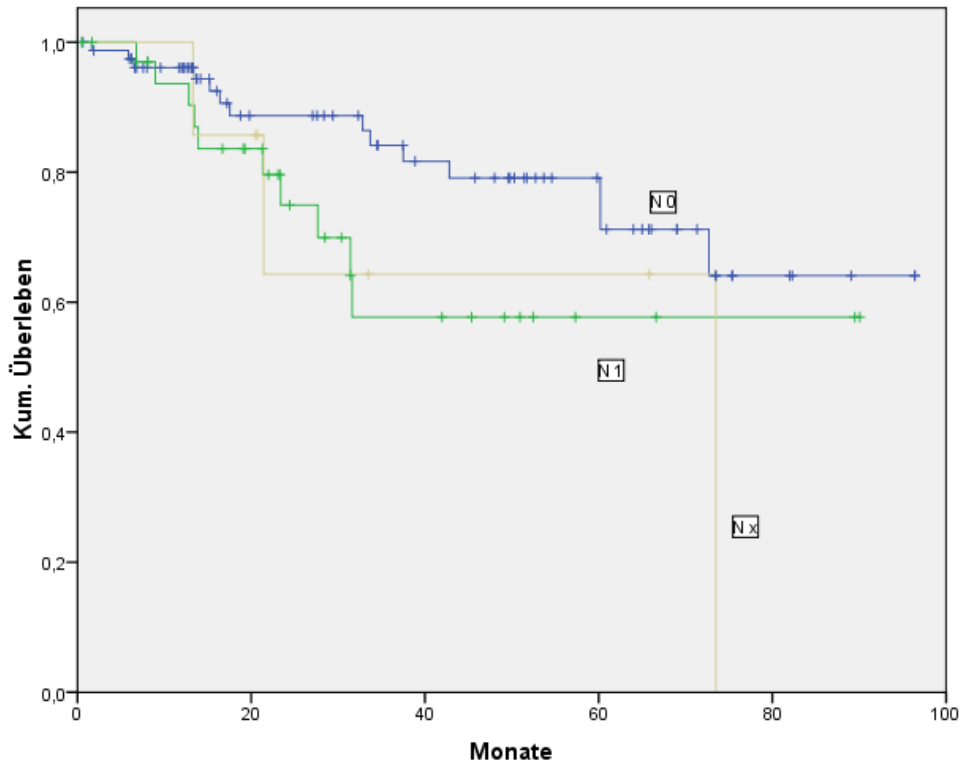


Abbildung 59: Überleben in Abh. des Nodalstatus bei R0

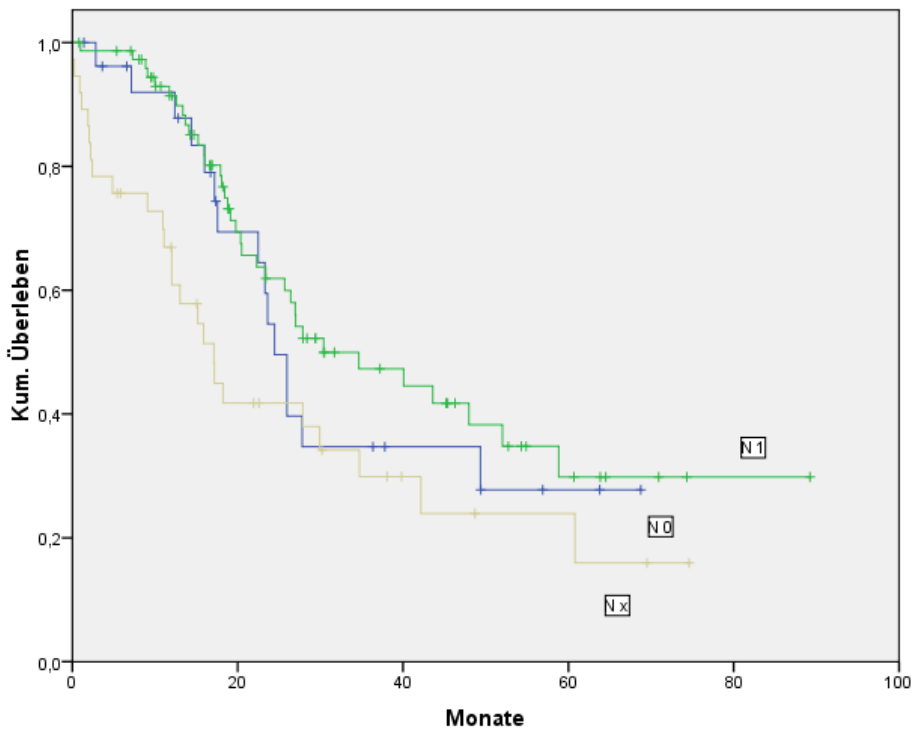


Abbildung 60: Überleben in Abh. des Nodalstatus bei Tumorrest

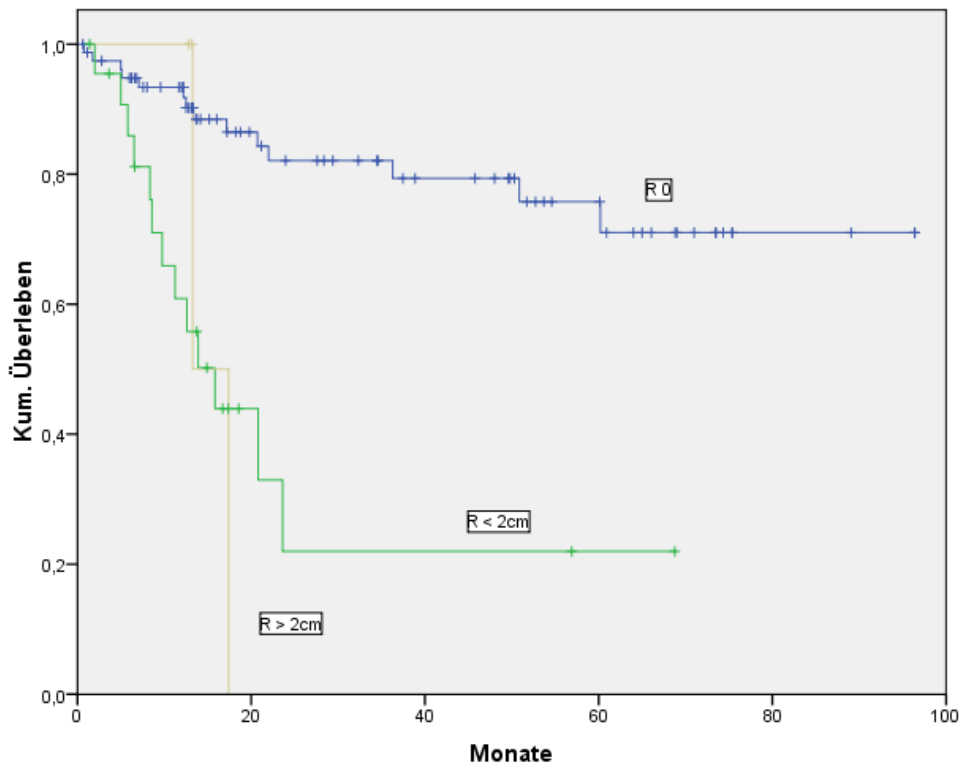


Abbildung 61: Rezidivfreies Überleben nodalnegativer Patienten in Abh. des Tumorrestes

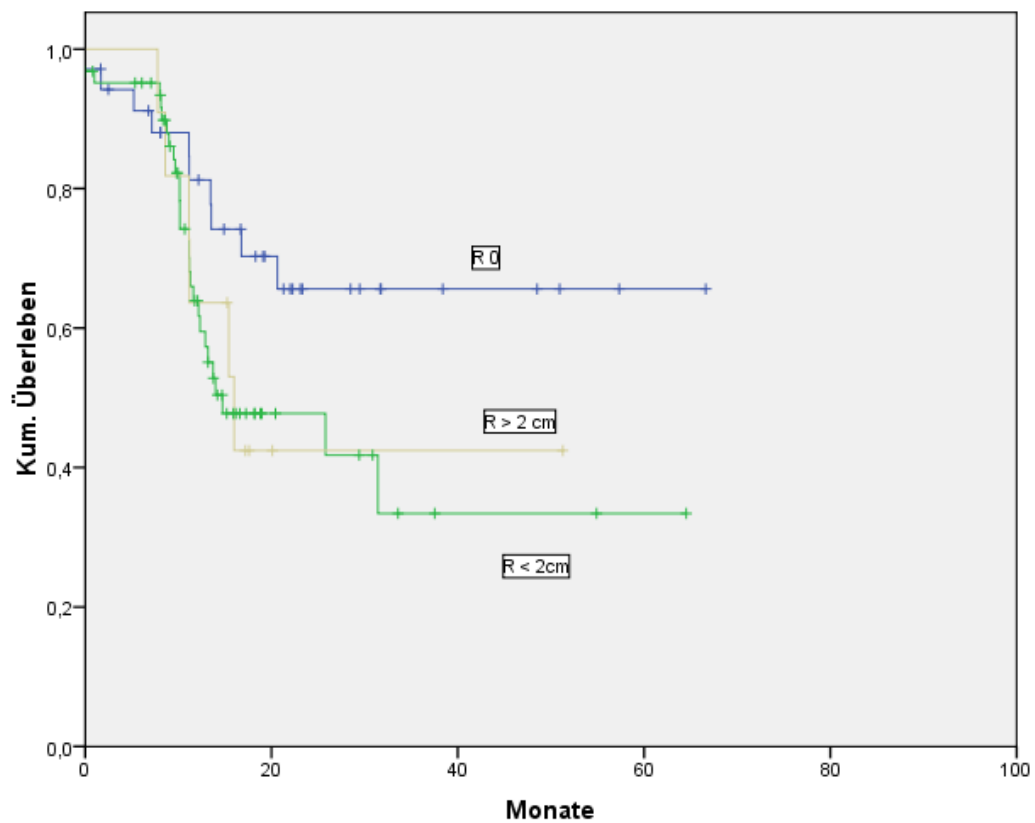


Abbildung 62: Rezidivfreies Überleben nodalpositiver Patienten in Abh. des Tumorrestes

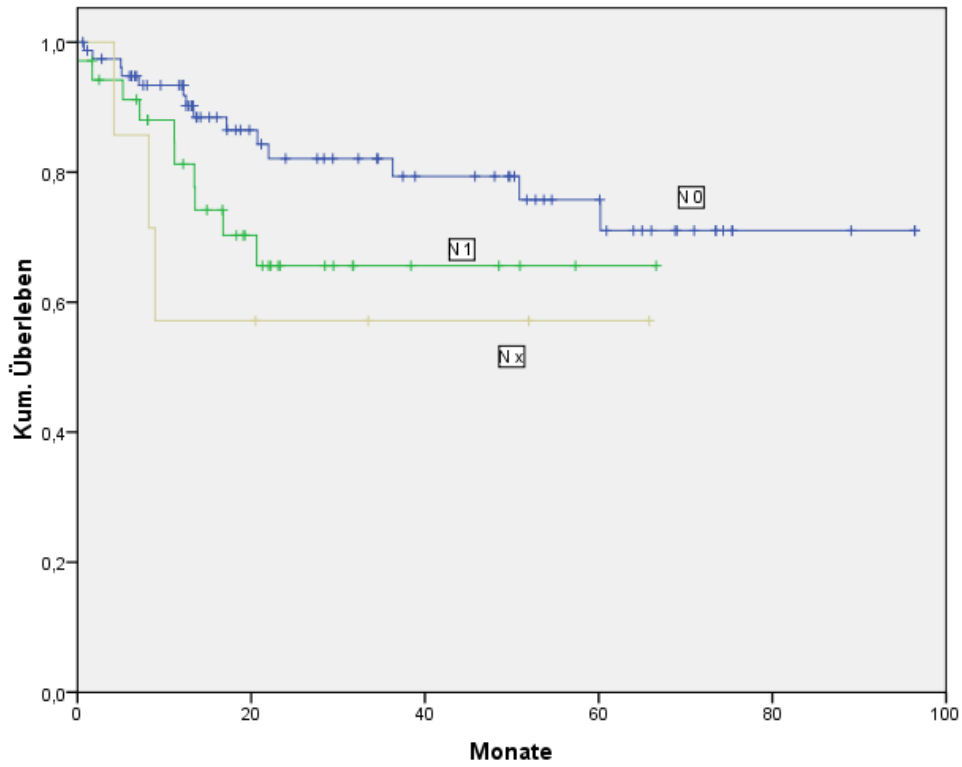


Abbildung 63: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Nodalstatus ohne Tumorrest

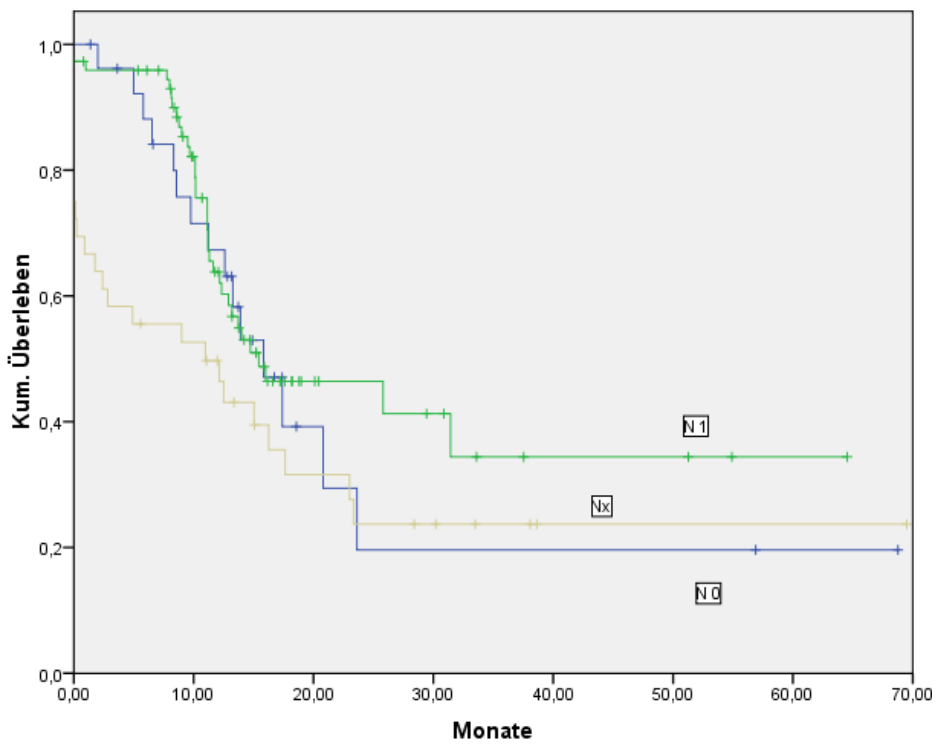


Abbildung 64: Rezidivfreies Überleben in Abh. des Nodalstatus bei Tumorrest

3.14.17 Überleben im Stadium T3c – Nodalbefall vs. Peritonealmetastasen

Beim Vergleich des Überlebens in Stadium T3c zeigt sich ein besseres Überleben für Patientinnen mit positivem Nodalstatus vs. negativem Nodalstatus (31,4 vs. 26,0). Der Einfluss des Nodalstatus bezüglich des rezidivfreien Überlebens im Stadium T3c ist unerheblich ($p=0,9$).

	N	Gesamtüberleben ($p=0,27$) Median [95%CI]	Rezidivfreies Überleben ($p=0,91$) Median [95%CI]
N0	29	24,5[20,1-28,8]	13,7[12,1-15,4]
N1	82	31,4[22,3-40,6]	15,2[12,7-17,6]
Nx	21	34,7[7,2-62,3]	15,0[10,0-19,9]

Tabelle 48: Überleben im Stadium T3c – in Abh. des Nodalstatus

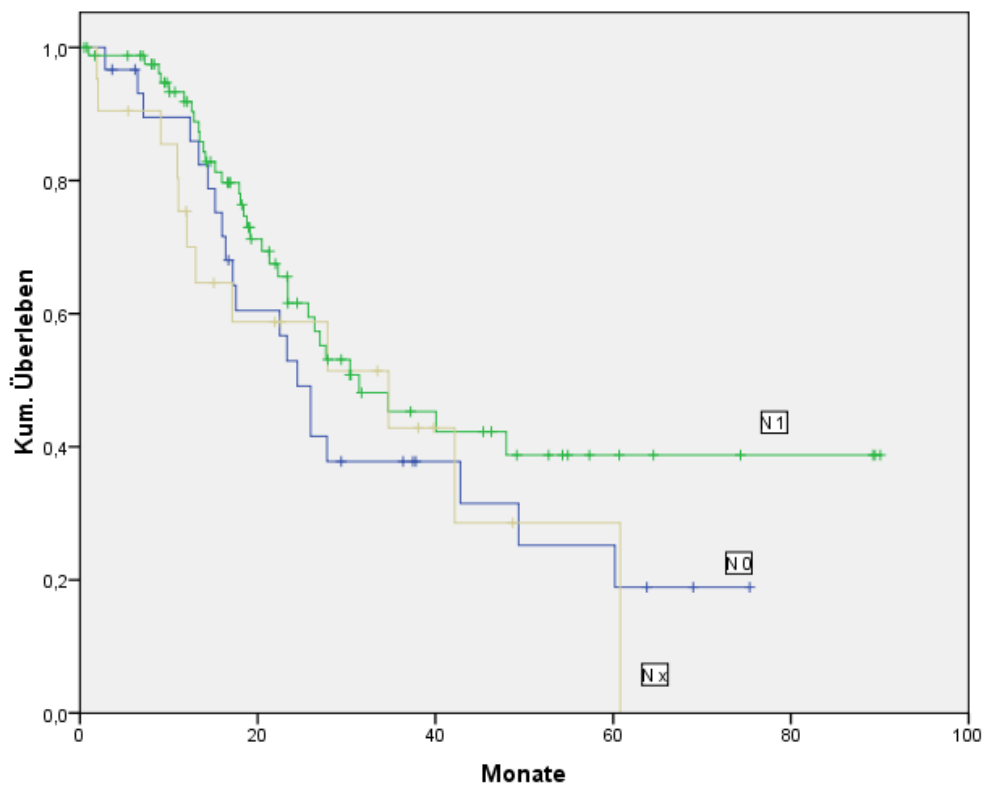


Tabelle 49: Überleben im Stadium T3c- in Abh. des Nodalstatus

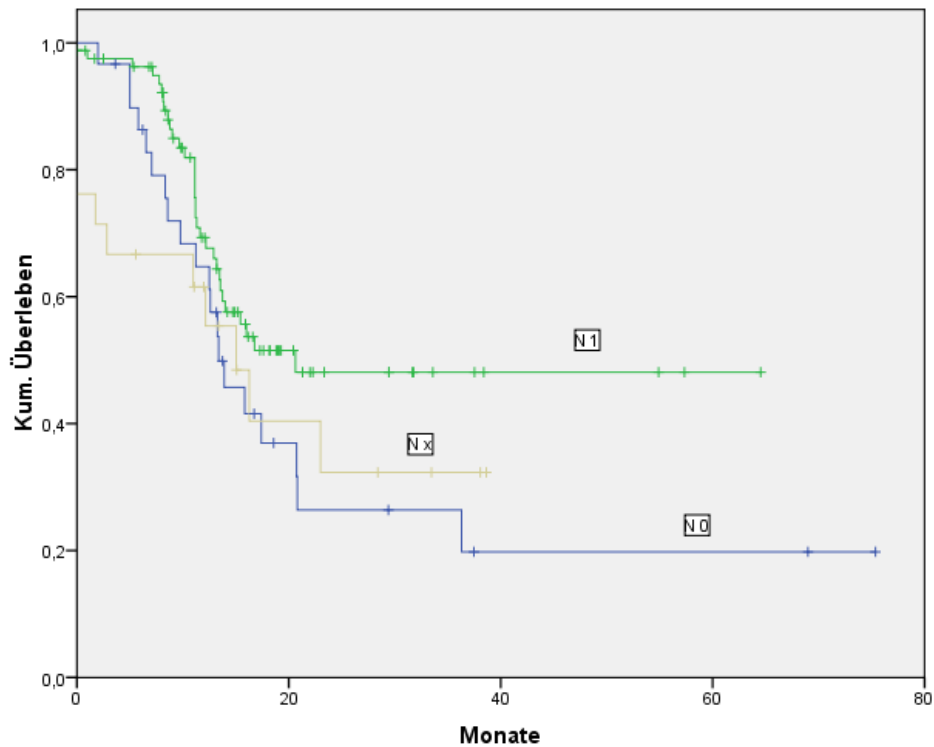
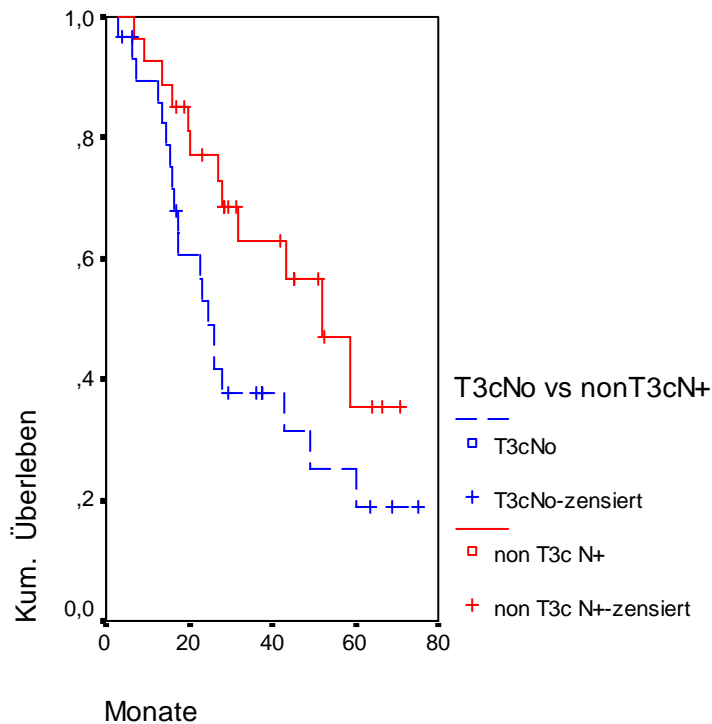


Tabelle 50: Rezidivfreies Überleben im Stadium T3c - in Abh. des Nodalstatus

Beim Vergleich des Überlebens im Stadium T3c mit negativem Nodalstatus vs. non-T3c und positivem Nodalstatus zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,047$) für Patienten mit befallenen Lymphknoten bei Stadium ungleich T3. Das Überleben in der Gruppe non-T3cN+ lag im Median bei 52,0 Monaten [34,4-69,6] vs. 24,5 Monaten [20,1-28,8] für die T3cN0-Gruppe.



3.14.18 Responsestatus nach platinhaltiger Chemotherapie

Alle Patienten, welche eine Therapie mit Carboplatin/Taxol über mindestens vier Zyklen erhalten haben, wurden eingeteilt in kein Rezidiv, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten postoperativ (Platinresistent) und Rezidiv nach > 12 Monaten (Platin-sensitiv).

Das mittlere Überleben für Patienten ohne Rezidiv lag bei 88,3 Monaten mit einem 95% CI [82,3-94,2]. Für Patienten mit einem frühen Ovarialkarzinom im Stadium I/II lag das mittlere rezidivfreie Überleben bei 91,7 Monaten [85,4-98,0] und bei 66 Monaten [59,2-74,0] im Stadium III/IV. Das Gesamtüberleben für Patientinnen mit einer Rezidivfreiheit von > 12 Monaten war signifikant besser, als das der Patientinnen mit eine Rezidivfreiheit von ≤ 12 Monaten.

	(p<0,0001)	Gesamtüberleben (p<0,0001) Median [95%CI]	
	Alle Stadien	FIGO I/II (p<0,0001)	FIGO III/IV (p<0,0001)
Kein Rezidiv	88,3[82,3-94,2]*	91,7 [85,4-98,0]*	66 [59,2-74,0]*
Rezidiv ≤ 12 Monate	17,2[14,2-20,2]	21,4[4,0-38,9]	17,5[15,0-20,1]
Rezidiv > 12 Monate	58,8[46,9-70,7]	60,2[29,5-91,9]	52,1[34,9-69,1]

Tabelle 51: Überleben in Abh. des Rezidivzeitpunktes (*Mittelwert)

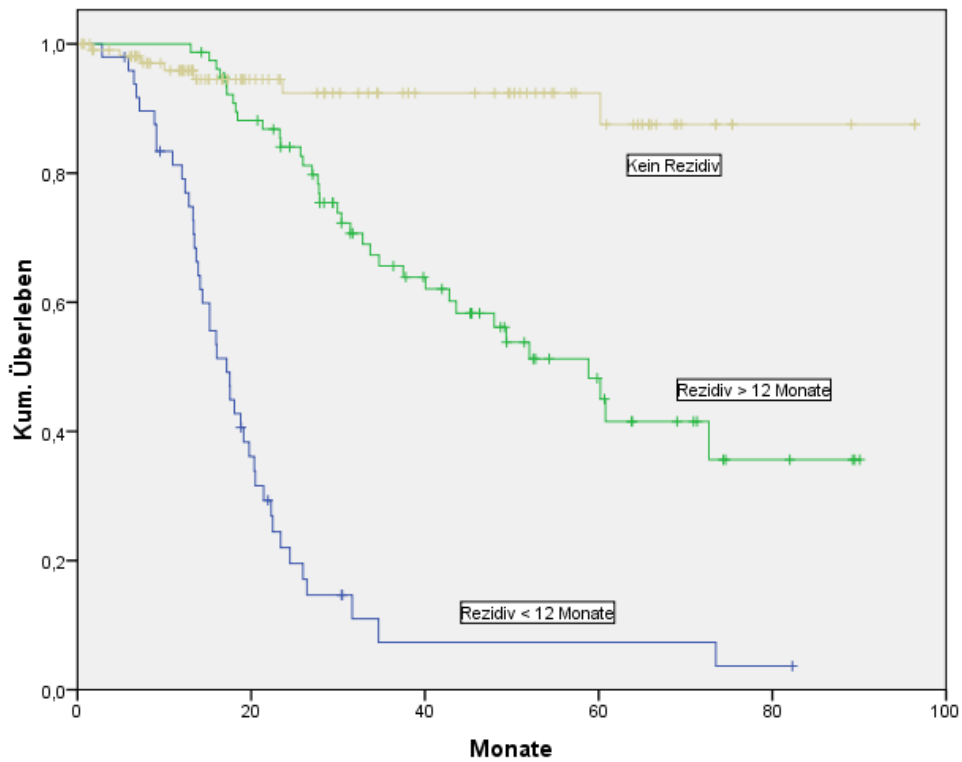


Abbildung 65: Überleben in Abh. des Responsestatus nach platinhaltiger Chemotherapie

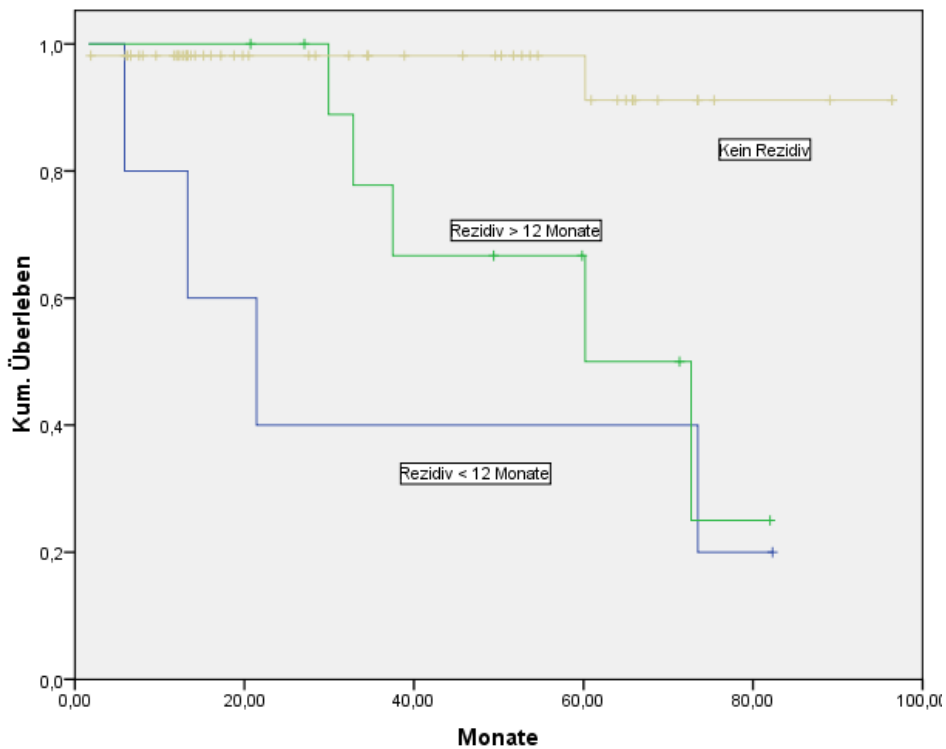


Abbildung 66: Überleben in Abh. des Responsestatus nach platinhaltiger Chemotherapie FIGO I/II

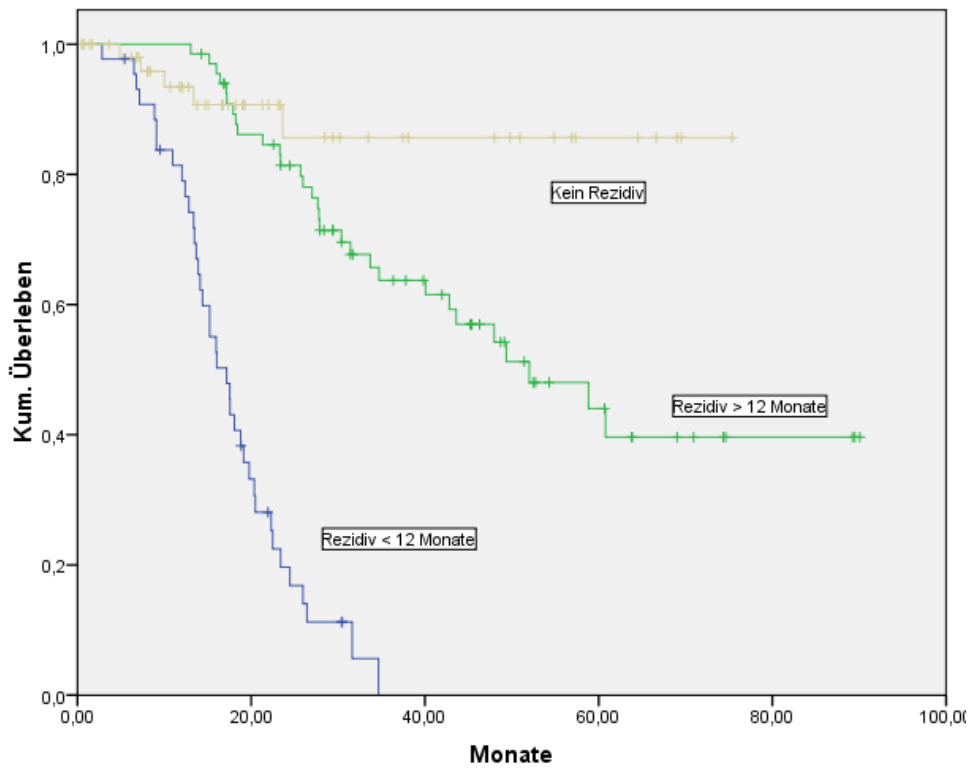


Abbildung 67: Überleben in Abh. des Responsestaus nach platinhaltiger Chemotherapie FIGO III/IV

4 Diskussion

Auf Grund der schlechten Prognose nimmt das Ovarialkarzinom die erste Stelle der relativen Mortalitätsstatistik aller gynäkologischen Malignome ein.

Obwohl heutzutage ein radikaleres Operationsausmaß standardmäßig durchgeführt und bessere Substanzen für eine adjuvante Chemotherapie zur Verfügung stehen, hat sich die Prognose des Ovarialkarzinoms zwar deutlich gebessert, dennoch ist eine weitere Verbesserung notwendig.

Daher müssen weitere Prognosefaktoren auf ihren Einfluss hin untersucht werden.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses des präoperativen CA-125-Spiegels, des postoperativen Tumorrestes sowie des Nodalstatus auf die Prognose.

4.1 Prognose

Die Prognose für eine an einem Ovarialkarzinom erkrankte Frau hängt von verschiedenen Faktoren, wie Stadium bei Diagnosestellung, dem histologischen Subtypen, dem Grading und dem postoperativen Tumorrest, ab. Im Folgenden wird dies an Hand der Literatur und den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten gezeigt.

4.1.1 Einfluss des Stadiums

Die Prognose des Ovarialkarzinoms verschlechtert sich mit fortschreitendem Stadium stark, so liegt die 5JÜR in Stadium I je nach histologischem Subtyp bei 60-90%, in Stadium II bei 40-70 Prozent. Die 5JÜR in Stadium III, in welchem der größte Anteil der Karzinome diagnostiziert wird, liegt jedoch lediglich bei 4-15%. Patientinnen, bei denen das Ovarialkarzinom im Stadium IV diagnostiziert wird, leben nach fünf Jahren je nach Studie nur noch 4 Prozent. In Stadium I werden 26 Prozent, in Stadium II 15, in Stadium III 43 und in Stadium IV noch 16% diagnostiziert.

Im untersuchten Patientengut zeigt sich bei 17,2% der Patienten ein Stadium I, in 10,0% der Fälle ein Stadium II, in 59,8% der Fälle ein Stadium III und in 13% der Fälle ein Stadium FIGO IV. Nur 27% der Patienten konnten im Frühstadium (FIGO I/II) operiert werden; dies spiegelt das Fehlen von Frühsymptomen wider, so dass die meisten Patienten erst in fortgeschrittenen Stadien operiert werden können. Somit bedingt schon die späte Diagnosestellung die bekannt schlechte Prognose des Ovarialkarzinoms.

Ein eindeutiger Zusammenhang des Stadiums mit dem 5-Jahres Überleben konnte bereits in mehreren multivariaten Analysen gezeigt werden (Harter and du Bois 2005), (Dembo, Davy et al. 1990), (Heintz, Odicino et al. 2003). Das mittlere Überleben für Patienten in Stadium I

lag bei 86,5 Monaten. In Stadium II lag das mediane Überleben bei 72,7 [37,2-108,2] Monaten, in Stadium III bei 34,7 Monaten [23,7-45,7] und in Stadium IV bei 17,5 Monaten [16,0-19,0]. Auch mit den vorliegenden Zahlen konnte ein signifikanter Einfluß des initialen Tumorstadiums auf das Überleben gezeigt werden.

4.1.2 Einfluss des Alters

Beim Vergleich verschiedener Altersgruppen unter Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom zeigt sich eine deutlich schlechtere Prognose der älteren Patientinnen. So liegt die 5JÜR in der Gruppe der 40-49jährigen bei 43,7%, in der Gruppe der 50-69jährigen bei 34,3%, unter den 70-79jährigen bei 27,1% und für die > 80jährigen bei lediglich 18,1% (Percorelli 1998).

Auch Lee (1999 Lee, Pires), sowie Chan et. al zeigen signifikant bessere Überlebensraten unter den Patientinnen < 65 Jahre (Lee, Pires de Miranda et al. 1999; Chan, Loizzi et al. 2003). Auch Eisenkop und Schildkraut zeigen ein signifikant schlechteres Überleben mit steigendem Alter (Eisenkop, Friedman et al. 1998), (Schildkraut, Halabi et al. 2000).

Auch im untersuchten Kollektiv zeigt sich ein signifikant ($p=0,0002$) besseres Überleben, mit einem mittleren Überleben der ≤ 52 -jährigen von 71,4 Monaten 95%CI [61,8-81] vs. 43,7 Monaten [37,8-49,8] für die >52 -jährigen. Die Ursache für das schlechtere Outcome ist unklar, ist teilweise jedoch auf die Tatsache zurückzuführen, dass in der Gruppe der älteren Patientinnen in 75,5% ein fortgeschrittenes Stadium vs. 66,7% in der Gruppe der ≤ 52 -jährigen vorlag, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,104$). Beim Vergleich der beiden Altersgruppen ≤ 52 vs. > 52 -jährigen im Stadium FIGO III/IV zeigt sich ein signifikant längeres Überleben in der Gruppe der jüngeren Patienten mit 60,8 vs. 26,9 Monaten ($p=0,011$). Das schlechtere Überleben in der Gruppe der älteren Patienten ist jedoch auf ein geringeres Ausmaß der Radikalität zurückzuführen, da die Komorbidität der Patientinnen einen Einfluss auf die Entscheidung bezüglich der Ausdehnung der Operation hat. Diesen Einfluss belegt auch Hightower, indem er die schlechtere Prognose der älteren Patientinnen auf eine weniger radikale Operation zurückführt und weil sich ältere Patienten seltener einer adjuvanten Chemotherapie unterziehen (Hightower, Nguyen et al. 1994).

Im untersuchten Kollektiv zeigt sich, dass in der Gruppe der ≤ 52 -jährigen in 62,3% ohne Residualtumor operiert werden konnte, wohingegen dies in der Gruppe der >52 -jährigen nur in 40,6% der Fälle möglich war. Ein Tumorrest $> 2\text{cm}$ musste in 7,2% bei den jüngeren und in 17,7% der > 52 -jährigen zurückgelassen werden ($p=0,005$).

Schueler hingegen ist der Ansicht, dass der Einfluss von Alter, Allgemeinzustand und weiteren Erkrankungen bei optimaler Therapie, im Sinne eines kleinen Tumorrestes und adjuvanter Chemotherapie, gering ist (Schueler, Cornelisse et al. 1993).

4.1.3 Die Bedeutung des Gradings hinsichtlich der Prognose

Die Datenlage hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Gradings ist insgesamt sehr uneinheitlich. Gründe hierfür könnten der hohe subjektive Faktor der unterschiedlichen Pathologen sein und die Tatsache, dass sehr unterschiedliche Klassifizierungssysteme für die Einstufung des Gradings zur Anwendung kommen. Einige Untersuchungen schreiben dem Grading eine Bedeutung nur in den frühen Tumorstadium FIGO I-II zu, nicht jedoch bei fortgeschrittenen Erkrankung, andere Studien konnten diesen Unterschied nicht bestätigen (Dembo, Davy et al. 1990), (Mayr and Diebold 2000).

Im untersuchten Kollektiv lag das mittlere Überleben bei 74,8 Monaten [58,7-90,9] für gut differenzierte, bei 58,8 Monaten [28,7-90,9] für mäßig differenzierte und bei 34,7 Monaten [20,7-48,8] bei schlecht differenzierten Tumoren. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,057$), zeigt aber einen eindeutigen Trend für ein kürzeres Überleben bei schlecht differenzierten Tumoren.

Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) beim rezidivfreien Überleben mit einem Mittelwert von 68,4 Monaten [48,2-88,7] für gut differenzierte Tumore, einem Median von 23 Monaten [11,6-34,6] bei mäßig differenzierten und einen Median von 16,3 Monaten [13,6-19,0] für schlecht differenzierte Tumore. Damit steigt mit schlechterer Tumordifferenzierung das Rezidivrisiko signifikant.

4.1.4 Postoperativer Tumorrest

Ziel der Primäroperation ist neben der Diagnosesicherung und der Erfassung der Tumorausbreitung die maximale Resektion des Tumors, um somit eine ideale Voraussetzung für eine adjuvante chemotherapeutische Behandlung zu schaffen. Die Rate der erfolgten R0-Resektionen beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom wird in der Literatur mit 40-80% beschrieben. Im untersuchten Patientengut konnten in 46,4% eine R0-Situation erreicht werden. Ein Tumorrest $>0- \leq 2\text{cm}$ musste in 38,7% und in 14,9% ein Tumorrest $>2\text{cm}$ zurückgelassen werden.

In verschiedenen Studien der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass der postoperative Tumorrest genauso wie Tumorstadium und Differenzierung negativ mit dem Überleben korreliert (Tingulstad, Skjeldestad et al. 2003), (Bristow, Tomacruz et al. 2002) (Hoskins, McGuire et al. 1994).

Patientinnen ohne Tumorrest wiesen mit einem mittleren Überleben von 72,1 Monaten [49,7-80,2] vs. einem medianen Überleben von 26,9 Monaten [24,9-29,2] bei Tumorrest $>0- \leq 2\text{cm}$ bzw. 17,2 Monaten [14,3-20,1] bei einem Tumorrest $>2\text{cm}$ ein signifikant ($p<0,001$) längeres

Überleben auf. Zu ähnlichen Daten kommen auch Bristow und Hoskins indem sie eine Verlängerung des mittleren Überlebens um 20 Monate bei optimaler vs. suboptimaler Tumorreduktion zeigen (Bristow, Tomacruz et al. 2002) (Hoskins, McGuire et al. 1994).

Hoskins zeigte, dass Patienten mit einem Tumorrest von 1-2cm signifikant länger lebten, als Patientinnen in der Gruppe mit einem Resttumor > 2cm. In der Gruppe mit Resttumor von > 2 cm lag das relative Sterberisiko bei 1,9; innerhalb dieser Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede im Überleben bei Vergleich der verschiedenen Tumorgrößen (Hoskins, McGuire et al. 1994).

Nach Le ist das Überleben der Patienten ohne Tumorrest vs. mit Tumorrest ≤ 1 cm (Le, Krepart et al. 1997) vergleichbar. Diese Zahlen zeigen eindeutig, dass der wesentliche Prognosefaktor beim operablen Ovarialkarzinom die Radikalität der Operation ist und das erklärte Ziel eine R0- Resektion sein muss.

Bristow et. al. konnten im Rahmen einer Metaanalyse an Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III/ IV) ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten bei einer 75%igen Tumorreduktion zeigen. Erfolgte nur eine 25%ige Tumorreduktion, lag das mediane Gesamtüberleben bei lediglich 23 Monaten. Jede Reduktion des Tumors um 10% führte zu einer Verlängerung des medianen Überlebens um 6,3% (Bristow, Tomacruz et al. 2002). Hierdurch lässt sich der ausgeprägte Effekt einer Tumorreduktion auf das Überleben erkennen. Das primäre Ziel des chirurgischen Eingriffs ist die Tumorfreiheit. Ist diese nicht zu erreichen, so sollte ein Tumorbulking möglichst radikal erfolgen, weil hierdurch ebenfalls ein Überlebensvorteil erreicht werden kann.

Wahrscheinlich kommt es bei einem Durchmesser des Resttumors >2cm zu einer eingeschränkten Perfusion meist anteilig nekrotischer Tumoranteile und somit häufiger zu einer subletalen Zellschädigung durch die Chemotherapie, was sich im Anstieg des Auftretens von Multi-Drug-Resistant-Clones äußert (Covens 2000) und die schlechtere Prognose erklärt. Hieraus kann gefolgert werden, dass nach Möglichkeit möglichst nur kleine Tumorzellnester zurückbelassen werden sollten.

Im Gegensatz zu anderen Studien (Hoskins, McGuire et al. 1994) (Curtin, Malik et al. 1997) welche ein signifikant schlechteres Überleben mit steigendem Residualtumor zeigen konnten, zeigt sich kein signifikanter Vorteil ($p=1,042$) beim Vergleich der residualen Tumorgrößen $>0- \leq 2$ cm vs. >2 cm. Das mediane Überleben lag bei 27,0 Monaten [25,0-29,0] vs. 17,2 Monaten [14,3-20,2].

Im Rahmen der Primäroperation sind häufig Darmresektionen notwendig, um eine möglichst weitgehende Tumorreduktion zu erreichen. In der Literatur werden Darmresektionen mit einer

Häufigkeit von 5-72 % der Fälle beschrieben (Le, Krepart et al. 1997), (Heintz, Hacker et al. 1986), (Hacker, Berek et al. 1983), (Eisenkop, Friedman et al. 1998).

Diese Studien zeigen eine steigende Rate an R0-Resektionen, wenn befallene Darmabschnitte reseziert werden. Dadurch ließe sich in 15 bis 84% der Fälle eine R0-Situation erreichen. Da die R0-Resektion eindeutig mit einem verlängerten Überleben korreliert, belegen diese Ergebnisse, dass unter Berücksichtigung der steigenden Morbidität und Mortalität Darmresektionen durchgeführt werden sollten, wenn dadurch eine maximale Tumorreduktion zu erreichen ist.

Bei 85% der in dieser Studie untersuchten Patientinnen wurde eine Darmresektion durchgeführt, wodurch in 26 Fällen (30,6%) eine R0-Resektion erreicht werden konnte.

Bei alleiniger Betrachtung von FIGO III zeigt sich für Patientinnen ohne Darmresektion ein medianes Überleben von 42,17 Monaten [25,47-58,87] und von 31,63 Monaten [18,62-44,64] wenn eine Darmresektion durchgeführt worden war ($p=0,97$).

Allerdings zeigt sich bei Patienten im Stadium FIGO III, welche als R0 klassifiziert werden konnten, ein längeres mittleres Überleben bei erfolgter Darmresektion von 63,8 Monaten [47,1-80,48] vs. 47,7 Monaten [36,97-58,6]. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,68$).

Ausgedehnte Operationen sollten jedoch nur durchgeführt werden, wenn dadurch eine Reduktion des Resttumors auf Größe der Einzelherde $< 2\text{cm}$ erreicht werden kann, da es durch die Operation zu einer ansteigenden Morbidität und Mortalität kommt und ausgedehnte Operationen keinen signifikanten Überlebensvorteil bedeuten. Im Vergleich lag das mittlere Überleben bei 10-22 Monaten und 25-40 Monaten (McCreath and Chi 2004).

Des Weiteren können, um eine optimalen postoperativen Tumorrest zu erreichen, eine Deperitonealisierung sowie eine Resektion im Bereich des Diaphragma, eine Leberteilresektion oder eine Splenektomie, die Prognose verbessern (Eisenkop, Friedman et al. 1998).

Auf Grund der wesentlichen prognostischen Bedeutung der operativen Primärtherapie des Ovarialkarzinoms sollte eine Patientin mit hochgradigem Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor an ein Zentrum überwiesen werden, da der Operateur an einem Zentrum eine größere Erfahrung besitzt und die Patientinnen laufend im Rahmen von Studien behandelt werden können. Giede et. al zeigten an Hand einer Metaanalyse einen mittleren Überlebensvorteil von 6-9 Monaten für Patientinnen im Stadium III und IV, wenn die

Operation von einem gynäkologischen Onkologen statt durch einen Gynäkologen bzw. Allgemeinchirurgen durchgeführt worden war. Bei den frühen Stadien wurde von Onkologen häufiger ein optimales operatives Staging durchgeführt (Giede, Kieser et al. 2005).

4.1.5 Histologischer Typ

Die relative Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen im untersuchten Kollektiv entspricht den Angaben der Literatur (Piver 1987). Im Vordergrund stehen die serösen Adenokarzinome mit 77,4%, gefolgt von den endometrioiden Karzinomen (9,6%), muzinösen (5,4%), undifferenzierten (5,0%) und klarzelligen Karzinomen (2,7%). Beim Vergleich des histologischen Typs differenziert nach Frühstadium (FIGO I/II) vs. Fortgeschrittenen Stadien (FIGO III/IV) haben die serösen Karzinome einen signifikant ($p < 0,001$) höheren Anteil von 21,3% vs. 78,8% in den späten Stadien. Diese Verteilung wurde auch bereits von (Kaku, Ogawa et al. 2003) beschrieben.

Den Einfluss der verschiedenen histologischen Subtypen lässt sich auf Grund der Größe des Kollektivs nicht eindeutig belegen, jedoch scheinen Patientinnen mit serösen Karzinomen ein geringfügig besseres Überleben aufzuweisen. Im Vergleich serös vs. nonserös zeigt sich ein längeres Überleben bei Vorliegen eines serösen Karzinoms von im Median 49,4 Monaten [46,9-59,8] vs. 34,7 Monaten [14,3-55,1], dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,85$). Auch Baltzer zeigt nur einen geringen Einfluss des histologischen Subtyps des Ovarialkarzinoms bezüglich Prognose. (Baltzer and Delbrück 2000). Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien eine deutlich schlechtere Prognose vor allem der klarzelligen und muzinösen Tumore (Silverberg 1989), (Goodman, Howe et al. 2003).

4.1.6 Adjuvante Chemotherapie

Die Chemotherapie ist die zweite Säule der Therapie des Ovarialkarzinoms nach der Primäroperation. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie ist hierbei von folgenden Faktoren abhängig (Hoskins, McGuire et al. 1994):

- Histologischem Subtyp
- Grading
- Postoperativem Tumorrest
- Art der First-Line Chemotherapie
- Zeitintervall zwischen Operation und Chemotherapiebeginn

Im untersuchten Patientengut wurde bei 89,7% eine Chemotherapie durchgeführt. Von den 234 Patientinnen, welche sich einer adjuvanten Therapie unterzogen, erhielten 168 (66%)

entweder eine Therapie über 6 Zyklen Taxol/ Carboplatin oder eine auf diesen basierenden Kombinationstherapie mit einem weiteren Medikament.

Die Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Taxol über 6 Zyklen ist nach der aktuellen Studienlage der Standard in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms (McGuire, Hoskins et al. 1997; Du Bois and Pfisterer 2005), (Covens, Carey et al. 2002).

Ein Vorteil einer Kombinationschemotherapie mit einem weiteren Medikament zusätzlich zu Taxol/Carboplatin konnte in dieser Studie auf Grund der geringen Fallzahl nicht gezeigt werden. Dies entspricht der aktuellen Datenlage, wonach durch die Addition weiterer Zytostatika als Triplet oder als Sequenz- bzw. Erhaltungstherapie bislang kein Vorteil gegenüber der konventionellen Kombinationstherapie aus Carboplatin und Taxan über 6 Zyklen nachgewiesen werden konnte. Die Daten der OVAR-9 Studie als Kombinationstherapie Carboplatin/ Taxol vs. Carboplatin/ Taxol/ Gemcitabine über 6 Zyklen stehen hier noch aus.

Bei 33 Patientinnen (12,9%) erfolgte aus Toxizitätsgründen bzw. bei schlechtem Allgemeinzustand eine Carboplatinmonotherapie über 6 Zyklen. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Icon 3-Studie, wonach eine Monotherapie mit Carboplatin verträglicher als die Kombinationstherapie aus Carboplatin/ Paclitaxel (Tattersall 2002), weshalb eine Carboplatinmonotherapie für ältere Patientinnen in reduziertem Allgemeinzustand in Frage kommt.

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich in 20,6 % der Fälle ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach abgeschlossener Primärtherapie (platinrefraktärer Tumor), in 6,1% der Fälle kam es zu einer Tumorprogression unter laufender Therapie. Auch Markman zeigt einen Anteil von 20% an platinrefraktären Tumoren, sowie 5% mit einer primären Progression (Markman and Bookman 2000).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein signifikant ($p < 0,001$) besseres Überleben für Patienten mit platinsensiblen Karzinomen. Das mediane Überleben bei Vorliegen eines platinrefraktären Ovarialkarzinoms lag im Median bei 17,2 Monaten [14,2-20,2] vs. 58,8[46,9-70,7] beim platinsensiblen Ovarialkarzinom. Auch Markman zeigt die deutlich bessere Prognose bei Vorliegen von platinsensiblen Tumoren (Markman and Bookman 2000).

4.1.7 CA-125 Spiegel

Die Rolle des Tumormarkers CA-125 ist noch nicht abschließend geklärt. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich jedoch ein prädiktiver und vor allen Dingen ein prognostischer Einfluss in Abhängigkeit der Höhe des präoperativ bestimmten Wertes.

Bei 11% der untersuchten Patienten zeigte sich ein normwertiger CA-125 Wert (≤ 35 U/l). Bei 106 Patientinnen (49,8%) zeigten sich Spiegel $>35- \leq 500$ U/l und bei 83 Patientinnen (39%) Spiegel über 500 U/l. Diese Zahlen lassen sich auch in der Literatur nachweisen (Saygili, Guclu et al. 2002). Beim stadienabhängigen Vergleich der medianen Werte zeigten sich mit steigendem Stadium (FIGO I = 66 U/l, II = 135 U/l, III = 471,5 U/l, IV = 975,5 U/l) signifikant höhere Werte. CA 125-Werte über 500 U/l sind somit hochverdächtig für ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom. Auch Rossi zeigt einen signifikanten Zusammenhang des CA-125-Spiegels mit dem Stadium (Rossi, Di Vagno et al. 2004).

Seröse Ovarialkarzinome zeigten im Vergleich zu nicht-serösen signifikant höhere Werte des Tumormarkes ($p < 0,001$).

Mit zunehmender Entdifferenzierung zeigten sich signifikant höhere CA-125 Werte ($p = 0,002$). Bei gut differenzierten Tumoren zeigten sich in 33% Werte ≤ 35 U/L und in den übrigen 67% Werte $>35 \leq 500$ U/l. Werte über 500 U/l wurden nicht beobachtet.

Bei mäßig differenzierten Tumoren (14,4% <35 U/l, 51,5% $>35- \leq 500$ U/l, 34% > 500 U/l) sowie bei schlecht differenzierten Tumoren (5,8% <35 U/l, 46,2% $>35- \leq 500$ U/l, 39% > 500 U/l) zeigte sich eine ähnliche Verteilung. Mit zunehmender Entdifferenzierung kommt es zu einer signifikant höheren Rate an erhöhten CA-125-Spiegeln. Rossi sieht keine Korrelation zwischen Grading und dem CA-125-Spiegel (Rossi, Di Vagno et al. 2004).

Abschließend liegt bei klinischem Verdacht und erhöhtem CA-125- Spiegel mit großer Wahrscheinlichkeit ein maligner Ovarialtumor zugrunde. Mit fortschreitendem Stadium und zunehmender Entdifferenzierung zeigt sich ein Anstieg der Tumormarkerspiegel und kann somit als relevanter Marker für die Abschätzung der Prognose angesehen werden.

4.1.7.1 Suboptimales Debulking

Beim Vergleich der präoperativen CA-125-Spiegel ließ sich mit steigenden Werten eine signifikante ($p < 0,001$) Zunahme der Wahrscheinlichkeit einer suboptimalen Reduktion des Tumorgewebes erkennen. Dies scheint auf einer Korrelation des Tumolvolumens mit dem CA-125-Spiegeln zu beruhen (Geisler, Miller et al. 1996). Bei Patienten mit CA-125-Spiegeln

≤ 35 konnte in allen Fällen das gesamte Tumorgewebe entfernt werden. Lag ein CA-125-Wert >35 bis ≤ 500 vor konnte eine R0-Resektion in 54 Fällen (54,9%) erreicht werden.

Bei einem Spiegel $> 500\text{U/l}$ konnte lediglich in 17 Fällen (20,5%) ohne Residualtumor operiert werden. Auch Eltabbakh et al. zeigten, dass CA125-Spiegel $>500\text{ U/ml}$ positiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines suboptimalen Debulkings korrelieren (Eltabbakh, Mount et al. 2004). Der mediane CA-125-Wert für Patienten ohne Tumorrest lag bei 113U/l , bei Patienten mit einem Tumorrest $>0- \leq 2\text{cm}$ bei $606,5\text{U/l}$ und für Patienten mit einem Residualtumor $>2\text{cm}$ bei $684,5\text{U/l}$. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom zeigte sich bei Patienten ohne Tumorrest mit einem Median von 313U/l [102,0-1130] und einem Median von $645,5\text{U/l}$ [269,0-1795,0] für Patienten mit Tumorrest ein signifikanter ($p=0,008$) Unterschied hinsichtlich des CA-125.

Memarzadeh erreicht eine ideale Tumorreduktion, definiert als Residualtumor $\leq 1\text{cm}$ in 73% der Fälle. Der mediane CA-125-Spiegel lag bei den optimal operierten bei 569U/l vs. 1520U/l mit suboptimaler Tumorreduktion ($p < 0.007$) (Memarzadeh, Lee et al. 2003).

Auch Chi weist mit steigendem CA-125-Werten eine abnehmende Rate an optimaler Tumorreduktion nach. Er zeigt einen Wert von 500U/l als aussagekräftigsten prädiktiven Schwellenwert hinsichtlich optimaler Tumorreduktion, und empfiehlt für diese Patientengruppe eine initiale Laparoskopie zur Inspektion der Peritonealhöhle bezüglich der Erreichbarkeit einer optimalen Tumorreduktion (Chi, Venkatraman et al. 2000).

4.1.7.2 Prognose

Bereits Parker et al. und Geisler et al. beschrieben den Einfluss der CA-125-Konzentration auf die Überlebensrate (Parker, Bradley et al. 1994), (Geisler, Miller et al. 1996). Bei Patientinnen mit einem Überleben > 5 Jahren lag der präoperative CA-125 im Mittel bei 900U/l , bei Patientinnen mit einem Überleben < 5 Jahre, aber bei 2000U/l ($p=0,02$) (Geisler, Miller et al. 1996).

Das mediane Gesamtüberleben des untersuchten Kollektivs betrug 48 Monate mit einem 95 % CI[30,9-65,1]. Beim Vergleich der drei Gruppen mit CA-125-Spiegeln ≤ 35 , $>35- \leq 500$ und >500 zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Überleben in den untersuchten Gruppen ($p=0,004$). Erhöhte Ca-125- Werte waren mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert, auch weil die R0- Resektionsrate bei diesen Werten signifikant reduziert war. Auch Cooper zeigt den CA-125-Spiegeln als einen signifikant ($p=0,03$) unabhängigen Faktor für ein schlechteres Outcome (Cooper, Sood et al. 2002).

Auch auf das rezidivfreie Überleben zeigte sich ein deutlich signifikanter Einfluß des CA-125- Wertes ($p<0,001$): das mediane rezidivfreie Überleben lag bei $23,3$ [11,6-35,1] bei

Patienten mit CA 125- Werten >35 und ≤ 500 U/l vs. 13,7 [11,2-16,3] Monaten bei CA-125- Werten >500 U/l.

Nach Sevelda hingegen besteht kein Zusammenhang zwischen der Höhe des präoperativ bestimmten CA-125-Wertes und der Prognose. Aber er zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des CA-125-Spiegels nach erfolgter Operation inklusive zwei Zyklen adjuvanter Chemotherapie und der Prognose der Patientin (Sevelda, Schemper et al. 1989).

Wie auch von Markmann beschrieben, zeigt sich eine signifikant schlechtere Prognose ($p=0,0007$) für Patienten mit CA-125-Werten >100 U/l nach abgeschlossener Therapie (Markmann, Gerber et al. 2007).

4.2 Lymphonodektomie

Der therapeutische Wert einer systemischen Lymphonodektomie bei Frauen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist immer noch unklar.

Eine Lymphonodektomie geht mit einer längeren Operationsdauer (210 vs. 300min), einem höheren Blutverlust (650 vs. 1000ml) und dadurch einem höheren Transfusionsbedarf (59,2% vs. 71,7%) einher. Als Langzeitfolgen sind in erster Linie postoperative Lymphödeme zu nennen (Panici, Maggioni et al. 2005). Der therapeutische Wert der Lymphonodektomie wird in der Literatur kontrovers beurteilt (Panici and Angioli 2002). Di Re beschreibt einen deutlichen 5-Jahresüberlebensvorteil für Patienten, welche sich einer optimalen Operation inklusive Lymphonodektomie unterzogen haben (46%), im Vergleich mit Patienten ohne Lymphonodektomie (30%).

So zeigte sich mit fortschreitendem **Stadium** eine Zunahme der Lymphknotenbeteiligung. Die stadienabhängige Beteiligung von Lymphknoten beim Ovarialkarzinom an Hand einiger Untersuchungen zeigt Tabelle 53.

	Patientenzahl	N+ in Abhängigkeit von FIGO (%)				
		I	II	III a	III b/c	IV
Onda 1996	110	21	23	50	68	75
Di Re 1996	328	-	40	33	65	78
Chen 1983	61	27	30	55		100
Carnino 1996	127	4	36	41		88
Takeshima 2005	208	12,8	48,6	60		-

Tabelle 52: Nodalstatus nach Stadien

Deutlich wird, dass es bereits im Stadium FIGO I in 4-27% zu einer nodalen Beteiligung kommt. Im Stadium II lässt sich in 23-48,6%, in Stadium III in 33-60% und in Stadium IV sogar in 75-100% der Fälle eine nodale Beteiligung nachweisen (Carnino, Fuda et al. 1997), (Chen and Lee 1983; di Re, Baiocchi et al. 1996),(Chen and Lee 1983) (Onda, Yoshikawa et al. 1996).

Auch im untersuchten Patientengut zeigte sich mit steigendem Stadium ein signifikanter ($p < 0,001$) Anstieg der lymphogenen Metastasierung (2,3%, 19,2%, 68,2% und 84,2%).

Bei serösen Tumoren zeigte Takeshima in 36,7%, bei klarzelligem in 16,9%, bei endometrioiden in 15,6% und bei muzinösen Tumoren in 7,7% eine lymphogene Metastasierung. Er wies einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) bezüglich einer nodalen Beteiligung zwischen serösen (36,7%, 22/60) und nichtserösen Tumoren (16,9%, 25/148) (Takeshima, Hirai et al. 2005) nach. Auch im untersuchten Kollektiv zeigt sich eine signifikant ($p = 0,037$) höhere Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenbeteiligung bei serösen Tumoren vs. nichtserösen Tumoren (54,8% vs. 37,3%).

Auch der Differenzierungsgrad des Tumors hat einen entscheidenden Einfluss auf eine lymphogene Metastasierung: mit zunehmender Entdifferenzierung stieg die Rate des Lymphknotenbefalls signifikant an ($p < 0,0001$). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Grading und Nodalstatus konnte auch Carnino nachweisen (Carnino, Fuda et al. 1997).

Als weitere Risikofaktoren für eine stattgehabte lymphogene Metastasierung gelten ein höheres Alter, positive Peritonealzytologie, Peritonealmetastasen sowie große Residualtumore, als Hinweise auf fortgeschrittene Stadien (di Re, Baiocchi et al. 1996), (Bidzinski, Radziszewski et al. 2003), (Vinokurov 1986).

4.2.1 Lokalisation der positiven Lymphknoten

Harter zeigt bei nodalpositiven Patienten in 89% eine Beteiligung der paraaortalen und in 77% der pelvinen Lymphknoten. In 61% der Fälle lagen die positiven Lymphknoten oberhalb der A. mesenterica inferior links paraaortal und in 68% zwischen Aorta und V. cava inferior. Im Beckenbereich zeigt sich die Region der Iliaca externa sinistra mit 49% als häufigster Sitz einer Metastasierung (Harter, Gnauert et al. 2007). Auch Onda zeigt die Region oberhalb des Abgangs der A. mesenterica superior mit 79% als den häufigsten Sitz einer lymphogenen Metastasierung (Onda, Yoshikawa et al. 1996). Die pelvinen Metastasen liegen hierbei in 63% ipsilateral, in 26% bilateral und in 11% der Fälle isoliert contralateral (Negishi gynec. Oncology 2004), was die Indikation für eine beidseitige Lymphonodektomie auch in den frühen Stadien deutlich unterstreicht.

Im untersuchten Kollektiv lag unter den nodalpositiven eine Beteiligung der paraaortalen vs. pelvinen Lymphknoten in 77,7 % vs. 79,2 % vor.

Die Histologie hat nicht nur einen Einfluss auf die Häufigkeit der Metastasierung, sondern zusätzlich auf den Sitz der positiven Lymphknoten. Im gesamten untersuchten Kollektiv zeigte sich eine Beteiligung der Paraaortalregion in 42,5% und eine Beteiligung der pelvinen Lymphknoten in 39,4%. Beim nach Histologie getrennten Vergleich der Lokalisation der positiven Lymphknoten ist bei nodalpositiven Patienten signifikant häufiger ein Befall der pelvinen Lymphknoten ($p=0,019$) zu beobachten. Die Paraaortalregion ist mit 45,6% vs. 31,6% bei den serösen Karzinomen zwar häufiger befallen, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,14$). Chen zeigt beim Vergleich der Häufigkeit von aortalem zu pelvinem Befall bei serösen Karzinomen in 44,4% eine paraaortale und in 16,7% eine pelvine Beteiligung; bei undifferenzierten Tumoren 50%/10%; Im Gegensatz dazu kommt es bei klarzelligem (25%/25%) und muzinösen Tumoren (14,3% /14,3%) mit der gleichen Häufigkeit zu paraaortalen bzw. pelvinen Lymphknotenmetastasen. Somit zeigen nonseröse Tumoren zwar eine niedrigere Inzidenz eines Nodalbefalls, dieser ist dann aber meist ausgedehnter (Chen and Lee 1983).

4.2.2 Lymphknotensampling oder systemische Lymphonodektomie?

Da weder die klinisch-radiologische prä- und intraoperative Diagnostik, noch die Schnellschnittdiagnostik zuverlässig den Nodalstatus vorhersagen können, sollte eine Lymphonodektomie daher als systematische Lymphonodektomie pelvin beidseits und paraaortal bis zur Vena renalis durchgeführt werden (Harter, Gnauert et al. 2007). Auch (Carnino, Fuda et al. 1997) unterstreicht die Unzuverlässigkeit des selektiven Lymphknotensamplings und weist auf die Bedeutung der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie hin. Chan zeigt mit steigender Zahl der entfernten Lymphknoten ein signifikant steigendes Gesamtüberleben (Chan, Urban et al. 2007).

4.2.3 Lymphonodektomie in Stadium I?

De Poncheville et al. untersuchten, ob eine Lymphonodektomie auch im Stadium FIGO I einen Einfluss auf die Prognose hat. Sie verglichen das rezidivfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben von 43 Patienten, welche sich keiner Lymphonodektomie unterzogen hatten (Ia: 22, Ib: 1, Ic: 20), mit Daten, die in der Literatur angegeben werden. 5% der Patienten entwickelten ein Ovarialkarzinomrezidiv. Bei 83% zeigte sich jedoch in den 5 Folgejahren kein Rezidiv, die 5JÜR war mit 90,3% mit der Nicht-Lymphonodektomie-Gruppe vergleichbar (de Poncheville, Perrotin et al. 2001). Da diese Zahlen der Lymphonodektomie-

Gruppe entsprechen, sollte noch diskutiert werden, ob in FIGO I eine Lymphonodektomie durchgeführt werden sollte, auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Ausräumung der Lymphknoten eine erhöhte Operationsdauer, einen erhöhten Blutverlust und eine höhere Komplikationsrate nach sich zieht. Es darf aber nicht vergessen werden, dass zum einen auch in FIGO I ein Lymphknotenbefall in 10,6-24 % der Fälle vorliegt und zum anderen diese Patienten kein optimales chirurgisches Staging erfahren würden (Takeshima, Hirai et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch Suzuki (Suzuki, Ohwada et al. 2000). Ayhan (Ayhan, Gultekin et al. 2005) zeigte lediglich bei gut bzw. mäßig differenzierten Tumoren im Stadium Ia keine Lymphknotenbeteiligung.

Von 45 Patienten in Stadium I wurde bei 41 eine Lymphonodektomie durchgeführt, das mittlere Überleben lag bei 93,6 Monaten bei pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie vs. 58,8 Monaten bei alleiniger pelviner Lymphonodektomie vs. 73,5 Monaten bei Patienten ohne Lymphonodektomie. Bei den Patienten, bei denen auf eine Lymphonodektomie verzichtet worden war, lag jeweils ein Stadium Ia vor. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,12$). Ob sich also die Prognose bereits in Stadium I durch eine Lymphonodektomie verbessern lässt, ist trotz einer Tendenz auf Grund der geringen Fallzahlen nicht zu beurteilen. Chan zeigt ein signifikant verbessertes 5JÜR durch eine systematische Lymphonodektomie (Chan, Munro et al. 2007).

Bei Betrachtung der frühen Stadien I/II hingegen zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten im Vergleich Lymphonodektomie vs. keine Lymphonodektomie ($p=0,011$). Beim Vergleich des Überlebens nach pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie vs. alleiniger pelviner Lymphonodektomie zeigte sich ein längeres Überleben der ersten Gruppe (85,1 Monate vs. 63,9 Monate). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,47$).

4.2.4 Positiver Lymphknoten-Status Indikator für eine schlechte Prognose

Beim stadienunabhängigen Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit der Lymphonodektomie zeigt sich ein signifikanter ($p<0,001$) Vorteil für Patienten nach Lymphonodektomie. Auch beim Vergleich des Überlebens nach pelvin und paraaortaler Lymphonodektomie vs. alleiniger pelviner Lymphonodektomie zeigt sich ein signifikanter Vorteil ($p=0,034$) in der ersten Gruppe.

Auch in den Stadien FIGO III/IV zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Patienten mit pelviner und paraaortaler vs. alleiniger pelviner Lymphonodektomie ($p=0,0194$) mit einem medianen

Überleben von 47,9 vs. 23,6 Monaten. Patienten ohne Lymphonodektomie zeigten ein medianes Überleben von 17,1 Monaten.

Auch Allen, Scarabelli und Kigawa stellen signifikant bessere Überlebensraten nach durchgeführter Lymphonodektomie dar (Allen and Coulter 1999) (Scarabelli, Gallo et al. 1997) (Kigawa, Minagawa et al. 1993).

Skirnisdottir ist der Ansicht, dass das längere Überleben nach Lymphonodektomie auf der Erkennung von Patienten beruht, welche bei inkomplettem Staging fälschlicherweise als Frühstadien anstatt von FIGO-IIIc gewertet worden wären (Skirnisdottir and Sorbe 2005).

Zum anderen erreicht man durch die systemische Lymphonodektomie eine Komplettierung der Operation, da sich in 28-35% tumorzellpositive Lymphknoten nachweisen lassen (Benedetti-Panici, Maneschi et al. 2001).

Bei optimal operierten Patienten in Stadium III und IV zeigt Panici mit 29,4 Monaten ein längeres progressionsfreies Überleben in der Lymphonodektomie-Gruppe, im Vergleich mit der Non-Lymphonodektomie-Gruppe (22,4 Monate). Allerdings ist kein deutlicher Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich des 5-Jahres-Überlebens (48.5% vs. 47%) zu sehen (Panici, Maggioni et al. 2005).

Im untersuchten Kollektiv zeigt sich bei R0 operierten Patienten im Stadium FIGO III/IV ein signifikanter ($p=0,009$) Vorteil hinsichtlich des Überlebens beim Vergleich pelvin und paraaortal vs. pelvin vs. keine Lymphonodektomie. Patienten ohne Lymphonodektomie zeigten mit 21,3 Monaten ein längeres medianes Überleben, als Patienten mit alleiniger pelviner Lymphonodektomie. Worin die Ursache dafür zu suchen ist, ist unklar.

Auch Aletti zeigt einen Überlebensvorteil für Patienten in FIGO III/IV durch Lymphonodektomie, allerdings nur für Patienten mit Tumorrest $< 1\text{cm}$, weswegen er in diesem Fall die alleinige Resektion der klinisch betroffenen Lymphknoten und keine systemische Lymphonodektomie empfiehlt (Aletti, Dowdy et al. 2006).

Beim Vergleich des Überlebens von Patienten ohne vs. mit Nodalbefall zeigt sich ein signifikant ($p=0,018$) längeres Überleben der nodalnegativen Patienten. Diese Zahlen lassen sich auch in der Literatur finden: hier können bei negativem Lymphknotenstatus 5JÜR von 46% erreicht werden, sowie 5JÜR von 25% bei Nodalbefall (di Re, Baiocchi et al. 1996).

Bei der Stadieneinteilung nach FIGO gilt als IIIc entweder Peritonealmetastasen $> 2\text{cm}$ oder ein Lymphknotenbefall. Carnino konnte jedoch belegen, dass innerhalb des Stadiums IIIc die Prognose bei ausschließlichem Retroperitonealbefall mit einer 3Jahresüberlebensrate von

46% vs. 29% besser ist, als bei intraperitonealer Metastasierung (Carnino, Fuda et al. 1997). Ähnliche Ergebnisse zeigt auch Onda (Onda, Yoshikawa et al. 1998).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei alleiniger Betrachtung des UICC-Stadiums T3, mit einem medianen Überleben von 27,8 Monaten für nodalnegative Patienten vs. 40,7 Monaten für nodalpositive Patienten. Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,441$).

Beim Vergleich des Überlebens im Stadium T3c mit negativem Nodalstatus vs. non-T3c und positivem Nodalstatus zeigt sich jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil ($p=0,047$) für Patienten mit befallenen Lymphknoten und Stadium ungleich T3. Das Überleben in der Gruppe non-T3cN+ lag im Median bei 52,0 Monaten [34,4-69,6] vs. 24,5 Monaten [20,1-28,8] für die T3cN0-Gruppe. Auch diese Zahlen zeigen den größeren Einfluss der anatomischen Ausbreitung der Tumormasse als die Beteiligung der Lymphknoten.

Die FIGO-Klassifikation wird dieser prognostisch bedeutsamen Subklassifizierung somit nicht gerecht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein positiver Nodalstatus vor allem in den frühen Stadien die Prognose negativ beeinflusst, wohingegen bei fortgeschrittenen Stadien der Einfluss abnimmt. Bei kompletter Tumoresektion sollte in allen Stadien eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zur Vena renalis zur Herstellung einer makroskopischen R0-Situation erfolgen. Bei Vorliegen eines Tumorrestes >0 bis ≤ 1 cm wird eine systematische Lymphonodektomie empfohlen, da sich hierdurch ein um 7 Monate längeres progressionsfreies Intervall erreichen lässt. Bei Vorliegen eines größeren Resttumors sollte im Sinne einer maximalen Tumorreduktion lediglich die Entfernung palpatorisch vergrößerter Lymphknoten erfolgen (Isonishi, Niimi et al. 2004), (Tangjitgamol, Manusirivithaya et al. 2003), (Panici, Maggioni et al. 2005), (Crawford, Vasey et al. 2005).

Die Bedeutung der Lymphonodektomie bei komplett operierten Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom ist bislang noch nicht abschließend geklärt, hierfür ist die Durchführung von prospektiv randomisierten Studien erforderlich. In diesem Zusammenhang werden die Ergebnisse der aktuell laufenden AGO-OVAR LION-Studie mit Spannung erwartet.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurden die Daten von 261 Patientinnen analysiert, die in den Jahren 2000 bis einschließlich der ersten Hälfte des Jahres 2007 an einem Ovarialkarzinom erkrankten und an der Universitätsfrauenklinik Tübingen operiert worden waren. Ziel dieser Studie war die Analyse des Einflusses verschiedener Faktoren auf das rezidivfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben.

Schwerpunkt der Analyse war der Einfluss des FIGO-Stadiums, des Alters bei Diagnosestellung, der Histologie, dem präoperativen CA-125-Spiegel, dem postoperativen Tumorrest sowie dem Nodalstatus.

Das mediane Alter der untersuchten Patientinnen betrug 60,7 Jahre. Die verschiedenen FIGO-Stadien I-IV lagen in 16,7%, 9,8%, 60,4% und 12,7% vor.

In 98% der Fälle wurde eine Operation inklusive Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie und Omentektomie durchgeführt. In 80,8% wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Hierbei konnten 46,4% der Patientinnen ohne Tumorrest operiert werden. Lediglich in 14,9% der Fälle musste ein Tumorrest >2cm zurückgelassen werden.

Das mittlere Überleben in Stadium I lag bei 86,5 Monaten. Das mediane Überleben lag bei 72,7 Monaten in Stadium II, 34,7 Monaten in Stadium III und bei 17,5 Monaten in Stadium IV. Insgesamt wurde im Untersuchungszeitraum bei 54,4% der Patienten ein Rezidiv diagnostiziert. Im Median betrug das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs 20,6 Monate, in 62% lag das Auftreten des Rezidiv nach > 12 Monaten. Für Patientinnen, welche im Verlauf ein Rezidiv entwickelten, betrug das mediane Überleben 31,4 Monate.

Folgende Ergebnisse zeigten sich im Rahmen dieser Studie:

Ein Alter > 52Jahre geht mit einer signifikant ($p=0,002$) schlechteren Prognose einher. Die Rate der R0-Resektion sinkt mit steigendem Alter.

Mit steigendem präoperativem CA-125-Spiegel kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Rate an R0-Resektionen. Auch das mediane Überleben sinkt signifikant mit steigenden Tumormarkerwerten. Somit haben pathologisch erhöhte CA-125-Werte einen wesentlichen prognostischen Wert in Bezug auf das Überleben. Der CA- 125- wert zeigt eine deutliche Korrelation mit dem Resektionsstatus.

Die histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms haben nur einen geringen Einfluss auf die Prognose. Allerdings zeigen gut differenzierte Tumoren ein signifikant längeres Überleben als weniger differenzierte.

Patientinnen nach durchgeführter Lymphonodektomie zeigten ein signifikant längeres Überleben, insbesondere nach pelviner und paraaortaler vs. alleiniger pelviner Lymphonodektomie. Patientinnen mit positivem Nodalstatus wiesen ein signifikant schlechteres Überleben als nodalnegative.

Die Grundlage der Therapie des Ovarialkarzinoms bleibt die Operation mit dem Ziel maximaler Tumorreduktion mit anschließender Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol über 6Zyklen. Die Operation sollte, sofern mit Tumorrest $\leq 1\text{cm}$ operiert werden kann, eine systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie beinhalten. Der wichtige Stellenwert der Lymphonodektomie muss in Zukunft an Hand prospektiver Studien untersucht werden (AGO-OVAR LION-Studie).

Eine weitere Prognoseverbesserung könnte durch Entwicklung neuer Chemotherapieschemata und weiterer Substanzen erreicht werden.

6 Literaturverzeichnis

- ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. Obstet Gynecol **100**(6): 1413-6.
- Ahmed, F. Y., E. Wiltshaw, et al. (1996). "Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma." J Clin Oncol **14**(11): 2968-75.
- Aletti, G. D., S. Dowdy, et al. (2006). "Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer." Am J Obstet Gynecol **195**(6): 1862-8.
- Allen, D. G. and J. Coulter (1999). "Survival of patients with epithelial ovarian cancer and the effect of lymphadenectomy in those with stage 3 disease." Aust N Z J Obstet Gynaecol **39**(4): 420-4.
- Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungbezogener Krebsregister in Deutschland. (2002). Krebs in Deutschland : Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, Die Arbeitsgemeinschaft.
- Ayhan, A., M. Gultekin, et al. (2005). "Lymphatic metastasis in epithelial ovarian carcinoma with respect to clinicopathological variables." Gynecol Oncol **97**(2): 400-4.
- Baltzer, J. and H. Delbrück (2000). Praxis der gynäkologischen Onkologie Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Bandera, C.-A. (2005/12). "Advances in the understanding of risk factors for ovarian cancer." Journal-of-reproductive-medicine,-The.
- Benedetti-Panici, P., F. Maneschi, et al. (2001). "Pelvic and aortic lymphadenectomy." Surg Clin North Am **81**(4): 841-58.
- Bertz, J. and Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2006). Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken, GEKID.
- Bidzinski, M., J. Radziszewski, et al. (2003). "[Risk of lymph node metastases in patients with ovarian cancer]." Ginekol Pol **74**(9): 671-6.
- Bristow, R. E. and B. Y. Karlan (1996). "Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk." Fertil Steril **66**(4): 499-507.
- Bristow, R. E., R. S. Tomacruz, et al. (2002). "Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis." J Clin Oncol **20**(5): 1248-59.
- Brooks, S. E. (1994). "Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer." Gynecol Oncol **55**(3 Pt 2): S80-90.
- Carlson, K. J., S. J. Skates, et al. (1994). "Screening for ovarian cancer." Ann Intern Med **121**(2): 124-32.
- Carnino, F., G. Fuda, et al. (1997). "Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary." Gynecol Oncol **65**(3): 467-72.
- Chan, J. K., V. Loizzi, et al. (2003). "Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important?" Obstet Gynecol **102**(1): 156-61.
- Chan, J. K., E. G. Munro, et al. (2007). "Association of lymphadenectomy and survival in stage I ovarian cancer patients." Obstet Gynecol **109**(1): 12-9.
- Chan, J. K., R. Urban, et al. (2007). "The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients." Br J Cancer **96**(12): 1817-22.
- Chen, S. S. and L. Lee (1983). "Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary." Gynecol Oncol **16**(1): 95-100.

- Chi, D. S., E. S. Venkatraman, et al. (2000). "The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma." Gynecol Oncol **77**(2): 227-31.
- Cooper, B. C., A. K. Sood, et al. (2002). "Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer." Obstet Gynecol **100**(1): 59-64.
- Covens, A., M. Carey, et al. (2002). "Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer." Gynecol Oncol **85**(1): 71-80.
- Covens, A. L. (2000). "A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer." Gynecol Oncol **78**(3 Pt 1): 269-74.
- Cramer, D. W. (1999). "Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study." Obstet Gynecol **94**(1): 160-1.
- Cramer, D. W., G. B. Hutchison, et al. (1983). "Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history." J Natl Cancer Inst **71**(4): 711-6.
- Crawford, S. C., P. A. Vasey, et al. (2005). "Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial." J Clin Oncol **23**(34): 8802-11.
- Curtin, J. P., R. Malik, et al. (1997). "Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking." Gynecol Oncol **64**(1): 9-12.
- de Poncheville, L., F. Perrotin, et al. (2001). "Does paraaortic lymphadenectomy have a benefit in the treatment of ovarian cancer that is apparently confined to the ovaries?" Eur J Cancer **37**(2): 210-5.
- Dembo, A. J., M. Davy, et al. (1990). "Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer." Obstet Gynecol **75**(2): 263-73.
- di Re, F., G. Baiocchi, et al. (1996). "Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases." Gynecol Oncol **62**(3): 360-5.
- du Bois, A. and P. Harter (2006). "The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer." Ann Oncol **17 Suppl 10**: x235-40.
- Du Bois, A. and J. Pfisterer (2005). "Future options for first-line therapy of advanced ovarian cancer." Int J Gynecol Cancer **15 Suppl 1**: 42-50.
- Eisenkop, S. M., R. L. Friedman, et al. (1998). "Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study." Gynecol Oncol **69**(2): 103-8.
- Eltabbakh, G. H., S. L. Mount, et al. (2004). "Factors associated with cytoreducibility among women with ovarian carcinoma." Gynecol Oncol **95**(2): 377-83.
- Fathalla, M. F. (1971). "Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?" Lancet **2**(7716): 163.
- Garg, P. P., K. Kerlikowske, et al. (1998). "Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis." Obstet Gynecol **92**(3): 472-9.
- Geisler, J. P., G. A. Miller, et al. (1996). "Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma." J Reprod Med **41**(3): 140-2.
- Giardiello, F. M., J. D. Brensinger, et al. (2000). "Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome." Gastroenterology **119**(6): 1447-53.
- Giede, K. C., K. Kieser, et al. (2005). "Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review." Gynecol Oncol **99**(2): 447-61.
- Gloeckler Ries, L. A., M. E. Reichman, et al. (2003). "Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program." Oncologist **8**(6): 541-52.
- Goodman, M. T., H. L. Howe, et al. (2003). "Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992-1997." Cancer **97**(10 Suppl): 2676-85.

- Gross, T. P. and J. J. Schlesselman (1994). "The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer." Obstet Gynecol **83**(3): 419-24.
- Hacker, N. F., J. S. Berek, et al. (1983). "Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer." Obstet Gynecol **61**(4): 413-20.
- Harlow, B. L. and P. A. Hartge (1995). "A review of perineal talc exposure and risk of ovarian cancer." Regul Toxicol Pharmacol **21**(2): 254-60.
- Harter, P., A. Bois, et al. (2006). "Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial." Ann Surg Oncol **13**(12): 1702-10.
- Harter, P. and A. du Bois (2005). "The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence." Curr Opin Oncol **17**(5): 505-14.
- Harter, P., K. Gnauert, et al. (2007). "Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer." Int J Gynecol Cancer.
- Hartge, P., A. S. Whittemore, et al. (1994). "Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. The Collaborative Ovarian Cancer Group." Obstet Gynecol **84**(5): 760-4.
- Heaps, J. M., R. K. Nieberg, et al. (1990). "Malignant neoplasms arising in endometriosis." Obstet Gynecol **75**(6): 1023-8.
- Heintz, A. P., N. F. Hacker, et al. (1986). "Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity." Obstet Gynecol **67**(6): 783-8.
- Heintz, A. P., F. Odicino, et al. (2003). "Carcinoma of the ovary." Int J Gynaecol Obstet **83 Suppl 1**: 135-66.
- Hightower, R. D., H. N. Nguyen, et al. (1994). "National survey of ovarian carcinoma. IV: Patterns of care and related survival for older patients." Cancer **73**(2): 377-83.
- Hoskins, W. J., W. P. McGuire, et al. (1994). "The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma." Am J Obstet Gynecol **170**(4): 974-9; discussion 979-80.
- Isonishi, S., S. Niimi, et al. (2004). "Drug sensitivity-related benefit of systematic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in optimally debulked stages IIIc and IV ovarian cancer." Gynecol Oncol **93**(3): 647-52.
- Jordan, S. J., D. C. Whiteman, et al. (2006). "Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review." Gynecol Oncol **103**(3): 1122-9.
- Kaku, T., S. Ogawa, et al. (2003). "Histological classification of ovarian cancer." Med Electron Microsc **36**(1): 9-17.
- Kauff, N. D., J. M. Satagopan, et al. (2002). "Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation." N Engl J Med **346**(21): 1609-15.
- Khunamornpong, S., P. Suprasert, et al. (2006). "Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas of the ovary: Evaluation of the diagnostic approach using tumor size and laterality." Gynecol Oncol **101**(1): 152-7.
- Kigawa, J., Y. Minagawa, et al. (1993). "Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer." Eur J Surg Oncol **19**(3): 273-8.
- La Vecchia, C., A. Decarli, et al. (1987). "Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer." J Natl Cancer Inst **79**(4): 663-9.
- Le, T., G. V. Krepert, et al. (1997). "Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma?" Gynecol Oncol **67**(2): 208-14.
- Lee, C. K., M. Pires de Miranda, et al. (1999). "Outcome of epithelial ovarian cancer in women under 40 years of age treated with platinum-based chemotherapy." Eur J Cancer **35**(5): 727-32.

- Markman, M. and M. A. Bookman (2000). "Second-line treatment of ovarian cancer." Oncologist **5**(1): 26-35.
- Markmann, S., B. Gerber, et al. (2007). "Prognostic value of Ca 125 levels during primary therapy." Anticancer Res **27**(4A): 1837-9.
- Mayr, D. and J. Diebold (2000). "Grading of ovarian carcinomas." Int J Gynecol Pathol **19**(4): 348-53.
- McCreath, W. A. and D. S. Chi (2004). "Surgical cytoreduction in ovarian cancer." Oncology (Williston Park) **18**(5): 645-53, discussion 653-4, 656, 658.
- McGuire, W. P., W. J. Hoskins, et al. (1997). "Comparison of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study." Semin Oncol **24**(1 Suppl 2): S2-13-S2-16.
- Memarzadeh, S., S. B. Lee, et al. (2003). "CA125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer." Int J Gynecol Cancer **13**(2): 120-4.
- Modan, B., P. Hartge, et al. (2001). "Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation." N Engl J Med **345**(4): 235-40.
- Moran-Mendoza, A., G. Alvarado-Luna, et al. (2006). "Elevated CA125 level associated with Meigs' syndrome: case report and review of the literature." Int J Gynecol Cancer **16 Suppl 1**: 315-8.
- Nagashio, E., N. Toki, et al. (1996). "[A case of large cystic adenomyosis of the uterus preoperatively diagnosed as an ovarian cancer]." Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi **48**(10): 901-3.
- Narod, S., P. Tonin, et al. (1994). "Histology of BRCA1-associated ovarian tumours." Lancet **343**(8891): 236.
- Narod, S. A., H. Risch, et al. (1998). "Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group." N Engl J Med **339**(7): 424-8.
- Narod, S. A., P. Sun, et al. (2001). "Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study." Lancet **357**(9267): 1467-70.
- Nguyen, H. N., H. E. Awerette, et al. (1994). "Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention." Cancer **74**(2): 545-55.
- Onda, T., H. Yoshikawa, et al. (1998). "Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients." Cancer **83**(8): 1555-60.
- Onda, T., H. Yoshikawa, et al. (1996). "Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy." Cancer **78**(4): 803-8.
- Panici, P. B. and R. Angioli (2002). "Role of lymphadenectomy in ovarian cancer." Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol **16**(4): 529-51.
- Panici, P. B., A. Maggioni, et al. (2005). "Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial." J Natl Cancer Inst **97**(8): 560-6.
- Parker, D., C. Bradley, et al. (1994). "Serum albumin and CA125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer." Br J Obstet Gynaecol **101**(10): 888-93.
- Pfisterer, J., I. Vergote, et al. (2005). "Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer." Int J Gynecol Cancer **15 Suppl 1**: 36-41.
- Piver, M. S. (1987). Ovarian malignancies : diagnostic and therapeutic advances. Edinburgh ; New York, Churchill Livingstone.

- Risch, H. A., L. D. Marrett, et al. (1994). "Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer." Am J Epidemiol **140**(7): 585-97.
- Rochet, Y., J. Mermet, et al. (1982). "[Ovarian cancer: anatomico-clinical classifications]." Bull Cancer **69**(3): 257-61.
- Rodriguez, C., A. V. Patel, et al. (2001). "Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women." Jama **285**(11): 1460-5.
- Roman, L. D., L. I. Muderspach, et al. (1997). "Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer." Obstet Gynecol **89**(4): 493-500.
- Rossi, A. C., G. Di Vagno, et al. (2004). "A retrospective study of preoperative CA 125 levels in 82 patients with ovarian cancer." Arch Gynecol Obstet **269**(4): 263-5.
- Rubin, S. C., I. Benjamin, et al. (1996). "Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1." N Engl J Med **335**(19): 1413-6.
- Runnebaum, I. B. and E. Stickeler (2001). "Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk." J Cancer Res Clin Oncol **127**(2): 73-9.
- Salazar-Martinez, E., E. C. Lazcano-Ponce, et al. (1999). "Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico." Cancer Res **59**(15): 3658-62.
- Saygili, U., S. Guclu, et al. (2002). "The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum CA125 levels in patients with ovarian carcinoma." Int J Gynecol Cancer **12**(5): 438-42.
- Scarabelli, C., A. Gallo, et al. (1997). "Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced ovarian cancer patients with no residual intraperitoneal disease." Int J Gynecol Cancer **7**(1): 18-26.
- Scheuer, L., N. Kauff, et al. (2002). "Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers." J Clin Oncol **20**(5): 1260-8.
- Schildkraut, J. M., S. Halabi, et al. (2000). "Prognostic factors in early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study." Obstet Gynecol **95**(1): 119-27.
- Schueler, J. A., C. J. Cornelisse, et al. (1993). "Prognostic factors in well-differentiated early-stage epithelial ovarian cancer." Cancer **71**(3): 787-95.
- Scully, R. E. and Armed Forces Institute of Pathology (U.S.) (1979). Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology ;Bethesda under the auspices of Universities Associated for Research and Education in Pathology.
- Sevelda, P., M. Schemper, et al. (1989). "CA 125 as an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer." Am J Obstet Gynecol **161**(5): 1213-6.
- Shu, X. O., Y. T. Gao, et al. (1989). "Dietary factors and epithelial ovarian cancer." Br J Cancer **59**(1): 92-6.
- Shushan, A., O. Paltiel, et al. (1996). "Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer." Fertil Steril **65**(1): 13-8.
- Silverberg, S. G. (1989). "Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma." Curr Top Pathol **78**: 85-109.
- Skirnisdottir, I. and B. Sorbe (2005). "Lymph node sampling is of prognostic value in early stage epithelial ovarian carcinoma." Eur J Gynaecol Oncol **26**(2): 181-5.
- Slattery, M. L., K. L. Schuman, et al. (1989). "Nutrient intake and ovarian cancer." Am J Epidemiol **130**(3): 497-502.
- Sonoda, Y. (2004). "Management of early ovarian cancer." Oncology (Williston Park) **18**(3): 343-56; discussion 358, 361-2.
- Suzuki, M., M. Ohwada, et al. (2000). "Lymph node metastasis in stage I epithelial ovarian cancer." Gynecol Oncol **79**(2): 305-8.

- Takeshima, N., Y. Hirai, et al. (2005). "Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and non-serous primary tumors." Gynecol Oncol **99**(2): 427-31.
- Tangjitgamol, S., S. Manusirivithaya, et al. (2003). "Can we rely on the size of the lymph node in determining nodal metastasis in ovarian carcinoma?" Int J Gynecol Cancer **13**(3): 297-302.
- Tattersall, M. N. (2002). "Ovarian cancer chemotherapy: carboplatin as standard." Lancet **360**(9332): 500-1.
- Teufel, G., M. Nicolai, et al. (1991). "[Surgical therapy of progressive or recurrent malignant ovarian tumors]." Geburtshilfe Frauenheilkd **51**(3): 186-93.
- Thigpen, J. T. (1999). "Limited-stage ovarian carcinoma." Semin Oncol **26**(6 Suppl 18): 29-33.
- Tingulstad, S., F. E. Skjeldestad, et al. (2003). "Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer." Obstet Gynecol **101**(5 Pt 1): 885-91.
- Vinokurov, V. L. (1986). "[Factors affecting the incidence of metastasis of malignant epithelial tumors of the ovaries]." Vopr Onkol **32**(3): 44-9.
- Whittemore, A. S. (1994). "Characteristics relating to ovarian cancer risk: implications for prevention and detection." Gynecol Oncol **55**(3 Pt 2): S15-9.
- Whittemore, A. S., R. Harris, et al. (1992). "Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group." Am J Epidemiol **136**(10): 1184-203.
- Yawn, B. P., B. A. Barrette, et al. (2004). "Ovarian cancer: the neglected diagnosis." Mayo Clin Proc **79**(10): 1277-82.
- Zaino, R., C. Whitney, et al. (2001). "Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study." Gynecol Oncol **83**(2): 355-62.
- Zanetta, G., S. Rota, et al. (1998). "The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis." Ann Oncol **9**(10): 1097-101.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Solomayer für die Vergabe des Themas und die Betreuung und Beratung während der Durchführung und Erstellung der Arbeit sowie die stetige Unterstützung. Weiterhin danke ich für sein reges Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Frau Dr. med. C. Bachmann danke ich für die Unterstützung bei der Einarbeitung in das Fachgebiet und für die Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Frau PD Dr. med. A. Staebler danke ich für die intensive Zusammenarbeit des pathologischen Institutes und der Universitätsfrauenklinik und für die Bereitstellung der histologischen Untersuchungsbefunde.

Ebenfalls danken möchte ich dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Tübingen, Herrn Prof. Dr. med. D. Wallwiener, für sein großes Interesse an der Forschung im Bereich des Ovarialkarzinoms.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. med. G. Blumenstock des Instituts für Medizinische Statistik der Universität Tübingen.

Den Patientinnen der Universitätsfrauenklinik danke ich für die Bereitschaft zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung.

Meiner Familie danke ich für die liebevolle Unterstützung.