

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer

Die Behandlungsergebnisse beim Ovarialkarzinom
- eine retrospektive Analyse der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Homburg/Saar im Zeitraum 1996 bis 2006
Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von: Sabine Seidel
geboren am: 19.04.1984 in: Erfurt

1. Zusammenfassung.....	4
2. Einleitung.....	10
Epidemiologie	10
Ätiologie.....	10
Altersverteilung	13
Diagnostik.....	14
Stadienverteilung.....	18
Histologie.....	21
Therapie	25
Behandlungsergebnisse	29
<u>Fragestellung</u>	31
3. Material und Methodik	32
<u>3.1. Art und Herkunft des Materials</u>	32
<u>3.2. Kollektiv</u>	33
<u>3.3. Statistik</u>	33
4. Ergebnisse	34
<u>4.1 Kollektiv</u>	34
4.1.1 Altersverteilung	34

4.1.2 Anamnestische Daten	35
4.1.3 Präoperative Tumormarker	39
4.1.4 neoadjuvante Chemotherapie	44
4.1.5 Operation	45
4.1.6 Tumorstadien	47
4.1.7. Histologie	50
4.1.8. Differenzierung (Grading)	50
4.1.9. Tumorlokalisation	52
4.1.10 Therapie	54
4.1.11. First-line Chemotherapie	55
4.1.12. Rezidiv	60
<u>4.2. Überlebenszeitanalysen</u>	64
4.2.1 Alter	65
4.2.2 Anamnestische Daten	65
4.2.3 Präoperative Tumormarker	70
4.2.4 Operation	72
4.2.5 Tumorstadien	75
4.2.6. Histologie	79

4.2.7. Differenzierung (Grading)	79
4.2.8 Tumorlokalisation	80
4.2.9 Therapie	81
4.2.10 First-line Chemotherapie	81
4.2.11 Rezidiv	86
4.2.12 COX-Regressionsanalyse	89
5. Diskussion	91
6. Abkürzungsverzeichnis / Begriffsdefinition	108
7. Literaturverzeichnis	110
8. Publikationen/ Danksagung	121
8.1. Publikationen	121
8.2. Danksagung	121
9. Lebenslauf	122

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht, anhand der in den Jahren 1996 – 2006 an der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar therapierten Ovarialkarzinompatientinnen, Prognosefaktoren des Gesamtüberlebens sowie krankheitsfreien Überlebens. Gleichzeitig sollen mit dieser retrospektiven Analyse die Behandlungsergebnisse der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar mit dem national und international Erreichten verglichen werden. 181 Patientinnen wurden in den Jahren 1996 bis 2006 an einem malignen epithelialen Ovarialtumor operiert bzw. therapiert und fanden somit in die vorliegende Untersuchung Einschluss. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 60,58 Jahren, bei einer Altersverteilung von 21 bis 88 Jahren. Das untersuchte Kollektiv wurde bis zum 31.12.2008 durch Studium der klinikeigenen Ambulanzakten, mit Hilfe des universitären Krebsregisters sowie der Unterstützung niedergelassener Kollegen nachverfolgt. Nach zwei Jahren betrug das Gesamtüberleben 69,06%, nach fünf Jahren 54,86%. Das mittlere krankheitsfreie Überleben im hier untersuchten Kollektiv lag bei 3,11 Jahren, das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben bei 23,4%.

In der vorliegenden Untersuchung ist das Vorhandensein von Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Frauen, welche Beschwerden wie Schmerzen im Unterbauch, Völlegefühl und Bauchumfangszunahme beklagten, zeigten ein statistisch signifikant kürzeres Überleben ($p=0,023$) bei einem fortgeschrittenerem Tumorstadium ($p=0,029$). Nach fünf Jahren lebten in der Gruppe der symptomlosen Frauen noch 69,6%, in der Gruppe der Frauen mit Symptomen 49,6%.

Ebenso kann der präoperativ bestimmte Tumormarker CA 125 als Prognosefaktor in Bezug auf das Gesamtüberleben benannt werden. Bei 89,2% der Patientinnen fand sich ein erhöhter Tumormarker CA 125. Ein pathologisches CA 125 bei Diagnosestellung reduzierte die 5-Jahres-Überlebensrate von 92,86% (normales CA 125) auf 48,92% ($p=0,007$).

Nach Diagnosestellung erfolgte bei 86,7% der Patientinnen zunächst die Exstirpation und maximale Reduktion des Tumorzvolumens. Es konnte bei 45,9% eine R0-Resektion, bei 22,1% eine R1 Resektion und bei 28,7% eine R2 Resektion durchgeführt werden. Je mehr Resttumor im Abdomen verblieb, desto geringer war das Gesamtüberleben ($p<0,001$). R-0 resezierte Frauen zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70,1%, R-1 operierte

Patientinnen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55,3% und R2-resezierten Frauen wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26,1% auf.

Die Analyse der intraoperativen Berichte und histologischen Befunde ergab im vorliegenden Kollektiv in 18,2% das FIGO-Stadium I, bei 10% FIGO-Stadium II, bei 60,2% FIGO-Stadium III und bei 11,6% der Frauen FIGO-Stadium IV. Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Tumorstadium sowohl die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit als auch das 2- und 5-Jahres-Überleben signifikant sanken ($p < 0,001$). Im FIGO-Stadium I lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 90,91%, in FIGO-Stadium II bei 62,4%, in Stadium III bei 48,3% und in Stadium IV bei 29,6%.

Eine lymphatische Metastasierung führte zu einer statistisch signifikant kürzeren Überlebenszeit ($p=0,023$), wobei die Anzahl der befallenen Lymphknoten keinen Einfluss auf das Überleben zeigte ($p=0,256$). Ebenso reduziert das Vorhandensein malignen Aszites die Gesamtüberlebenszeit ($p < 0,001$). Als negativer Prognosefaktor minimierten maligne Zellen im Bauchwasser die 5-Jahres-Überlebensrate von 73,4% auf 33,1%.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patientinnen mit einem malignen epithelialen Ovarialtumor eingeschlossen. 74,4% davon waren serösen histologischen Subtyps. Die meisten Karzinome, 67,3%, waren in der Untersuchung schlecht differenziert (G3). Je undifferenzierter ein Tumor, desto niedriger war die Gesamtüberlebensrate der Patientinnen ($p=0,041$). Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde bei den G1-Karzinomen mit 100 %, bei der Gruppe G2-Karzinome mit 58,02% und bei der Gruppe der gering differenzierten Karzinome (G3) mit 47,61% ermittelt.

Im Anschluss an die Operation wurde bei 87,8% der Frauen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Diese war in 96,2% platinhaltig und in 91,8% eine, den Leitlinien entsprechende, platinhaltige Kombinationschemotherapie. Die Mehrzahl der Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung erhielten vier bis sechs Zyklen Chemotherapie (78%). Weder die Art der gewählten Chemotherapie noch die Teilnahme an einer Studie hatten einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,226$; $p=0,368$).

In 35,4% der Fälle wurde ein Rezidiv der Erkrankung verzeichnet. Hiervon wurden 14,4% innerhalb von zwölf Monaten nach Durchführung der Operation (Frührezidiv) festgestellt. Die Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken, stieg mit zunehmendem Resttumor ($p < 0,001$) sowie bei fortgeschrittenem Tumorstadium ($p=0,038$). Je früher ein Rezidiv auftrat, umso schlechter war das Gesamtüberleben (5-Jahres-Überleben: Frührezidiv 14,8% vs. Spätrezidiv 70,3%; $p < 0,001$). Nach platinhaltiger Chemotherapie lag das mittlere platinfreie Intervall bei 24,6 Monaten. Für Patientinnen mit einem platinresistenten Tumor zeigte sich

ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Bei hohem postoperativ verbliebenem Tumorrest ($p < 0,001$) sowie bei Abnahme der Tumordifferenzierung ($p < 0,001$) zeigte sich ein kürzeres platinfreies Intervall. So fand sich bei G1-Karzinomen ein mittleres platinfreies Intervall von 77,8 Monaten, bei G2 Tumoren von 23,3 Monaten und bei G3-Karzinomen von 26,1 Monaten.

Bei der Therapie des Tumorrezidivs konnte eine Überlegenheit der Operation, gefolgt von Chemotherapie, gegenüber einer alleinigen operativen Therapie, einer alleinigen Chemotherapie sowie eine Operation, gefolgt von Radiatio, bewiesen werden ($p < 0,001$).

Der Einfluss der o.g. Variablen auf die Gesamtüberlebenszeit konnte mit Hilfe der COX-Regressionsanalyse ermittelt werden. So hatten, in Bezug auf das Überleben, die R-Situation ($p = 0,037$), das Ansprechen auf die adjuvante Therapie (Früh-/ Spätrezidiv $p < 0,001$) und die Therapie des Rezidivs ($p < 0,001$) einen statistisch signifikanten unabhängigen Einfluss.

Gemessen am 5-Jahres-Überleben sind die Behandlungsergebnisse vergleichbar mit denen internationaler Studien. National findet man geringere Überlebenswahrscheinlichkeiten als die im hier untersuchten Kollektiv ermittelten. Dies ist möglicherweise durch das niedrigere Durchschnittsalter und die damit verbundene geringere Komorbidität zu erklären. Weiterhin ist die zu 80,59% leitliniengerecht durchgeführte Therapie sicherlich ein Qualitätsmerkmal der Behandlung, welche zu dem hier nachgewiesenen höheren Gesamtüberleben führen könnte. In der Verteilung der histologischen Diagnosen und der Tumorstadien entsprach das untersuchte Kollektiv dem vergleichbarer Untersuchungen.

Zusammenfassend sind die Therapiemöglichkeiten des Ovarialkarzinoms mit einem 5-Jahres-Überleben von 54,86% weiterhin unbefriedigend. Der Schlüssel zur Verbesserung der Therapie liegt möglicherweise in einem besseren Verständnis der Ätiologie, um neue Ansatzmöglichkeiten für Therapien zu entwickeln. Außerdem ist eine frühere Diagnosestellung anzustreben. Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine leitliniengerechte Therapie die besten Überlebenswahrscheinlichkeiten bietet.

Summary

“Treatment results of ovarian cancer

– a retrospective analysis from the clinic for gynaecology and obstetrics Homburg/Saar from 1996 to 2006”

In this retrospective analysis, prognostic factors for overall and progression free survival are assessed in a group of patients diagnosed with ovarian cancer and treated from 1996 till 2006 at the University of Homburg/Saar. Treatment results are compared to findings from previous national and international studies.

A total of 181 patients with ovarian cancer were treated in Homburg/Saar from 1996 till 2006. At the time of the diagnosis, women were 61 years old (range 21-88). Follow-up was conducted until December 31st, 2008 based on patient files from the university carcinoma register and general practitioners.

Overall survival was 69.1% after 2 years and 54.9% after 5 years, respectively. The mean progression free survival was 3.1 years and the 5 years progression-free survival was 23.4%.

Discomfort, abdominal pain and increasing abdominal girth were found to be significant prognostic factors; these symptoms were associated both with advanced carcinoma stages ($p < 0.03$) and worse survival ($p < 0.03$). The tumour marker CA125 also correlated with the overall survival ($p < 0.01$): Women with elevated blood levels (89.2%) showed a reduced 5-year survival (92.8%) compared to patients with normal levels (48.9%; $p < 0.01$).

After diagnosis abdominal surgery with extirpation and maximum reduction of the tumour mass was performed in 86.7% of the cases. In 22.9%, the residual tumour mass was smaller than 2 cm (R1) and in 28.7% larger than 2 cm (R2). In 47.4% a complete resection was achieved (R0). The residual tumour mass significantly correlated with overall survival rates ($p < 0.001$; 5 year survival rates: R0 70.1%, R1 55.3%, R2 26.1%)

Based on the operation reports and the histological findings, 18.2% of the cases were classified as FIGO-I, 10.0% as FIGO-II, 60.2% as FIGO-III and 11.6% as FIGO-IV, respectively. Advanced tumour stages were negatively associated with both 2- and

5-years survival rates ($p < 0.01$; 5 year survival rates: FIGO-I 90.9%, FIGO-II 62.4%, FIGO-III 48.3%, FIGO-IV 29.6%). Independent from the number of affected lymphatic nodes ($p = 0.26$), it could be shown that lymphatic metastasies were a negative predictor of overall survival ($p = 0.02$). Also, malignant ascites was related to worse outcome after 5 years ($p < 0.001$; 5 year survival rates: malignant cells in ascites: 73.4%, no malignant cells: 33.1%).

In the present analysis only patients with malignant epithelial ovarian neoplasm were included. Seventy-four point four percent showed a serous histological subtype. Most of the carcinomas (67.3%) showed little differentiation (G3). Lower tumour grading was associated with reduced overall survival ($p = 0.041$). Five-year survival rates were 100% for G1-, 58.0% for G2- and 47.6% for G3-carcinomas.

With respect to medical treatment, 87.8% of the patients were treated with adjuvant chemotherapy after surgery, including platinum (96.2%) or a combination with platinum (91.8%), according to the guidelines. Seventy-eight percent received four to six courses of chemotherapy. There was no correlation between the type of chemotherapy or the participation in a clinical study and the survival ($p = 0.226$; $p = 0.368$).

During the observational period, 35.5% of the patients showed a relapse which was associated with reduced survival rates. Specifically, early relapses occurred in 14.4% within twelve months after surgery. Thereby, the residual tumour mass after initial surgery was a positive predictor for a relapse ($p < 0.001$). In addition, the tumour stage correlated with the incidence of a relapse ($p = 0.038$). Moreover, the time-point of a relapse was associated with the overall survival after 5 years ($p < 0.001$; early relapse 14.8%; delayed relapse 70.3%).

After platinum containing chemotherapy, the mean platinum-free interval was 24.6 months. Women with a platinum resistant disease showed a significant shorter overall survival ($p < 0.001$). Also, both the residual tumour mass after initial surgery ($p < 0.001$) and tumour de-differentiation ($p < 0.001$; G1 77.8 months, G2 23.3 months, G3 26.1 months) had a negative influence on the platinum-free interval. In terms of the relapse therapy, surgery followed by chemotherapy was superior compared to i) surgery alone and ii) chemotherapy and surgery followed by radiation ($p < 0.001$).

A COX regression analysis was used to evaluate the influence of single variables on the overall survival: The residual tumour after surgery ($p = 0.037$), the response to chemotherapy

(early/late relapse; $p < 0.001$) and the therapy of a recurrent disease ($p < 0.001$) were found to be independent predictors.

The presented treatment results (5 years survival) are in good agreement with previous international findings. However, a recent national study has reported reduced survival rates. On a speculative note, the lower mean age in the present study with potentially reduced morbidity rates, might explain this difference. Furthermore, 80.6% of the patients were treated according to guidelines. It is likely that this quality feature could have led to the improved survival. With respect to the range of histological types and stages of disease the present group of patients was in accordance with comparable surveys.

In summary, the therapeutic options of ovarian cancer with a 5-year survival of 54.9% are still insufficient. Further investigations on the underlying aetiologies and studies particularly focusing on the early diagnosis are needed to improve the therapeutic outcome. The present data show that a therapy adhering to available guidelines might help to improve the overall survival.

2. Einleitung

Epidemiologie

Im Jahr 2006 erkrankten in Deutschland 9670 Frauen an einem malignen Ovarialtumor. Das Robert-Koch-Institut (RKI) verzeichnete im selben Jahr 5636 Sterbefälle, die auf ein Ovarialkarzinom zurückzuführen waren. Als zweithäufigster genitaler Tumor weist das Ovarialkarzinom die höchste Mortalität unter den gynäkologischen Krebsformen auf. Die Inzidenz dieser bösartigen Geschwulst liegt in Deutschland bei 15,8/100000 Einwohner/Jahr. Mit einer Inzidenz von 13,2/100 000 Einwohner/Jahr steht das Bundesland Saarland an achter Stelle (Husmann et al. 2010).

Seit 1980 konnte eine Zunahme der Inzidenz um ca. zehn Prozent verzeichnet werden, welche zum größten Teil auf die demographische Entwicklung zurückzuführen ist, da sich der Anstieg der Erkrankungsrate überwiegend auf Frauen älter als 70 Jahren bezieht. Die Erkrankungsfälle stiegen in diesem Zeitraum um 40 Prozent. Die Mortalitätsrate, welche bei 8,0/100 000 Einwohner/Jahr liegt, ist in der Altersgruppe ab 55 Jahren höher als die der jüngeren Frauen. Seit 1980 ist die Mortalität vor allem für Frauen unter 60 Jahren um 30 Prozent rückläufig (Goodman & Howe 2003; Villard-Mackintosh et al. 1989; Husmann et al. 2010).

Am Ovarialkarzinom sterben weltweit 125 000 Frauen im Jahr, womit es die siebt häufigste Todesursache bei Krebserkrankungen der Frauen ist (Karst & Drapkin 2010).

Des Weiteren finden sich deutliche geographische Unterschiede in der Inzidenz des Ovarialkarzinoms. In den Industrieländern erkranken deutlich häufiger Frauen an diesem Malignom als in Entwicklungsländern (Bender et al. 1999).

Ätiologie

Die Ätiologie des Ovarialkarzinoms wird bisher nur unzureichend verstanden, jedoch existieren verschiedene Theorien zu dessen Entstehung, bei denen Steroidhormone wie Östrogen und Progesteron eine wichtige Rolle einnehmen.

Die primären Theorien zur Ovarialkarzinomentstehung beruhen auf epidemiologischen Daten. Zum einen werden wiederholte zelluläre Schäden des Ovariepitheles, bedingt durch Ovulationen und die, durch deren Reparatur, gesteigerte DNA Aberration, Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und damit das gesteigerte Potential für maligne Transformationen als

Auslöser angesehen (Goodman & Howe 2003), wie zum Beispiel bei anhaltenden gesteigerten Ovulationen, welche auf dem Model des hypergonadotropen Hypogonadismus beruhen (Baker & Piver 1994). In Untersuchungen wurde eine protektive Wirkung, durch die Reduktion der Ovulationen, im Hinblick auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms nachgewiesen (Braem et al. 2010).

Eine weitere Hypothese sieht eine persistierende Stimulation von Inklusionszysten als prädisponierend für ein Ovarialkarzinom an. Diese sind während der Ovulation von adulten Frauen entstandene Zysten, welche Oberflächenepithel des Ovars einschließen.

Nach dieser Theorie führt die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, viele Schwangerschaften sowie eine lange Stillzeit zur Senkung des Risikos an einem Ovarialkrebs zu erkranken. Orale Kontrazeptiva vermindern die Anzahl der Ovulationen und bewirken eine niedrigere Gonadotropin-Stimulation des Ovars. Eine Schwangerschaft inhibiert ebenfalls Ovulationen und reduziert den Spiegel der zirkulierenden Epiphysenhormone (Goodman & Howe 2003). Somit weisen Nulliparae mit Infertilität ein gesteigertes Risiko für diese Erkrankung auf, wobei ein Zusammenhang zwischen Ovulationsinduktion und Eierstockkrebs nicht belegt werden konnte (Bristow & Karlan 1996).

Diese Thesen werden durch Studien belegt, in denen orale Kontrazeptiva, Hysterektomie sowie höhere Parität als protektive Faktoren für ein Ovarialkarzinom gezeigt werden (Villard-Mackintosh et al. 1989; Braem et al. 2010; Schouten et al. 2008).

Für den Einsatz von Hormonersatztherapie in der Menopause konnte bisher kein Effekt auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden (Braem et al. 2010; Coughlin et al. 2000; Hildebrand et al. 2010).

Als ein weiterer möglicher Einflussfaktor wird das Vorliegen einer Tubenligatur diskutiert. Indem diese vor aufsteigenden pathogenen Partikeln (talc) schützt, scheint sie das Risiko für eine Ovarialkarzinomerkrankung zu senken (Schouten et al. 2008; Meerpohl 2006).

Cibula & Widschwendter (2010) konnte in einer Metaanalyse den protektiven Effekt der Tubenligatur, vor allem auf die Entstehung von endometroiden (RR 0,40; 95% KI 0,30 – 0,53) und serösen (RR 0,73, 95% KI 0,63 – 0,85) Ovarialkarzinomen, belegen.

Auch Sieh et al. (2013) zeigte eine Risikoreduktion durch Tubenligatur um 29 Prozent. Einigkeit besteht bei beiden Analysen über die deutlich stärkere Riskoreduktion für endometriode Karzinome, gegenüber den anderen histologischen Subtypen. Weiterhin zeigten beide Autoren eine deutliche Riskoreduktion für invasive Karzinome, nicht jedoch von Borderlinetumoren. Die Pathogenese ist zur Zeit nicht vollständig geklärt. Neben dem oben genannten Mechanismus wird hier die Prävention von aufsteigenden endometroiden Epithelialzellen diskutiert. Es wird angenommen, dass die Unterschiede im Effekt der

Subgruppen auf den Ursprung der Zellen zurückzuführen sind. Die Tubenligatur verhindert das Ausstreuen der Zellen in die Ovarien. Es gibt zunehmende Hinweise, dass die Ursprungszellen der meisten Ovarialkarzinome embryologisch dem Müllergang zuzuordnen sind. High-grade seröse Karzinome hingegen entstehen zumeist aus Zellen des distalen Fimbrienendes der Tuben, weshalb der protektive Effekt der Tubenligatur auf seröse Karzinome geringer ausgeprägt ist (Cibula & Widschwendter 2010; Sieh et al. 2013).

Unterstützt wird diese These durch Studien, welche für hysterektomierte Frauen 15 Jahre postoperativ ein geringeres Erkrankungsrisiko zeigten (OR 0,6). Ursächlich dafür scheinen zusätzlich die Veränderung des ovariellen Blutflusses durch Verringerung der Blutversorgung und damit die Senkung der uterinen Wachstumsfaktoren zu sein. Dies steigert wiederum die Wahrscheinlichkeit der Anovulation und verhindert das Aufsteigen der Karzinogene aus der Vagina (Chiaffarino et al. 2005). Andere Arbeiten belegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang von, beziehungsweise ein Mechanismus für die Verbindung zwischen der Hysterektomie/ Tubenligatur und dem Ovarialkarzinom nicht (Cramer & Xu 1995).

Radioaktive Strahlung erhöht das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, was Studien mit Überlebenden aus Hiroshima belegen (Goodman & Howe 2003).

Ein ebenso erhöhtes Erkrankungsrisiko haben Frauen mit vorangegangenen peritonealen Entzündungen oder bei bekannter Endometriose (Goodman & Howe 2003).

Durch zunehmendes Wissen über genetische Aspekte der Karzinogenese wird die Pathogenese des Ovarialkarzinoms aktuell neu betrachtet. Man unterscheidet nun nach zugrunde liegender Mutation und der daraus resultierenden Aggressivität des Karzinoms zwei Typen des epithelialen Ovarialkarzinoms.

Typ I Karzinome oder Low-Grade Karzinome sind durch eine Mutation des BRAF oder KRAS-Genes gekennzeichnet. Die Diagnosestellung findet bei diesem Typ des Ovarialkarzinoms in frühen FIGO-Stadien statt und sie haben eine verhältnismäßig gute Prognose (McCluggage 2011; Nowak-Markwitz & Spaczyński 2012). Als Ursprung der Karzinomentstehung steht eine Endometriose bzw. Endometriumzellen beim endometrioiden Ovarialkarzinom im Vordergrund. Klarzellige Karzinome scheinen sich aus dem Drüsenepithel der Endozervix zu entwickeln (Nowak-Markwitz & Spaczyński 2012). Die seltenen muzinösen Karzinome entwickeln sich schrittweise aus einem muzinösen Zystadenom und muzinösem Borderline-Tumor (McCluggage 2011).

Typ II Karzinome oder High-Grade Karzinome beinhalten seröse und endometroide G3 Karzinome, Karzinosarkome und undifferenzierte Ovarialkarzinome (McCluggage 2011; Nowak-Markwitz & Spaczyński 2012). Sie sind für 75 Prozent der Mortalität des Ovarialkarzinoms verantwortlich. Charakteristisch ist die Diagnosestellung in FIGO Stadien III oder IV, eine schlechte Prognose und ein kurzes progressionsfreies Überleben. Es findet sich bei den Typ II Karzinomen eine Mutation des TP53-Gens. Aufgrund des neuen Verständnisses der Pathogenese der verschiedenen histologischen Subtypen sind weitere Studien notwendig, um spezifische Therapieoptionen zu entwickeln (Nowak-Markwitz & Spaczyński 2012).

Fünf bis zehn Prozent der Ovarialkarzinome kommen familiär gehäuft vor. Von diesen ist die Mehrheit durch eine BRCA1(Breast Cancer 1 Gen)-Mutation auf Chromosom 17 und seltener durch eine BRCA2(Breast Cancer 2 Gen)-Mutation auf Chromosom 13 bedingt (Goodman & Howe 2003). Frauen, in deren Familien eines der Ovarialkarzinom-Syndrome vorliegt, haben ein gesteigertes Erkrankungsrisiko (Baker & Piver 1994).

Um das Erkrankungsrisiko der genetisch belasteten Frauen zu senken, wird die elektive bilaterale Salpingoophorektomie in einem Alter von 35-40 Jahren nach abgeschlossener Familienplanung diskutiert. Nach dieser operativen Maßnahme, litten lediglich vier Prozent der BRCA1 oder BRCA2-Mutationsträgerinnen nach 20 Jahren an einem primären Peritonealkarzinom (Aletti et al. 2007). Ohne diesen Eingriff liegt das Lebenszeitrisiko der familiär belasteten Patientinnen bei BRCA1-Mutation an einem Ovarialkarzinom zu erkranken um 40 Prozent und bei der BRCA2-Mutation zwischen 10 und 20 Prozent. Sicher ist, dass diese Frauen von einer engmaschigen (6-monatigen) klinischen Untersuchung, vaginaler Sonographie und CA 125 Bestimmung profitieren (Aletti et al. 2007; Cragun 2011). Für die Durchführung einer Chemoprophylaxe mittels oraler Kontrazeptiva bestehen widersprüchliche Ergebnisse, so dass deren Nutzen nicht eindeutig zu belegen ist (Aletti et al. 2007).

Altersverteilung

In der Bundesrepublik Deutschland lag im Jahr 2006 das mittlere Erkrankungsalter bei 68 Jahren (Husmann et al. 2010). 90 Prozent der Patientinnen waren älter als 40 Jahre (Meerpohl 2006). International (USA, Niederlande, Südafrika) wird das mittlere

Erkrankungsalter mit 58 – 70 Jahren genannt (Goodman & Howe 2003; Braem et al. 2010; Goff et al. 2000; Winter et al. 2008; Meerpohl 2006).

Diagnostik

„The silent killer“ (Karst & Drapkin 2010) – das Ovarialkarzinom wird in zwei Dritteln der Fälle erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (Meerpohl 2006). Meist zeigen erst die Symptome fortgeschrittener Karzinome eine Erkrankung an. Als charakteristische Beschwerden werden Bauchschmerzen, Druckgefühl im Bauch, Blähungen, Übelkeit, Miktions- und Defäkationsstörungen sowie eine Bauchumfangszunahme beschrieben (Karst & Drapkin 2010). 95 Prozent aller Patientinnen stellen sich mit Symptomatik vor (Goff et al. 2000). Der Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung beträgt bei dem größten Teil der Patientinnen drei bis zwölf Monate (81%). Häufig finden sich Symptome, welche primär nicht gynäkologischer Natur sind (Goff et al. 2000).

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine effiziente Screeningmethode für das Ovarialkarzinom. Cragun et al. (2011) stellt als Bedingung für die Nutzung einer Methode als Screeningmethode eine Sensitivität der Methode von mehr als 75 Prozent, eine Spezifität von mehr als 99,6 Prozent und einen positiv prädiktiven Wert von mindestens 10 Prozent. Momentan werden folgende Methoden zur Diagnostik des Ovarialkarzinomes eingesetzt:

Die bimanuelle gynäkologische Tastuntersuchung erlaubt eine Beurteilung von Uterus und Adnexe nach Lage, Form, Größe und Dolenz durch die Scheide einerseits und die Bauchdecke andererseits. Somit sind nur tastbar veränderte Ovarien auffällig. Eine Früherkennung ist deshalb nur in seltenen Fällen möglich (Meerpohl 2006). Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode für das Ovarialkarzinom liegt bei 45 Prozent, die Spezifität bei 90 Prozent. Somit ist die bimanuelle Untersuchung als Screeningmethode aufgrund zu geringer Sensitivität und Spezifität ungeeignet (Myers et al. 2006).

Der vaginale Ultraschall ergibt detaillierte Informationen über die Größe, Form und Beschaffenheit der Eierstöcke. Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen wird anhand der Wandbeschaffenheit des Tumors, der Echogenität und des Volumens getroffen (Sohn et al. 2003; Cragun 2011). Hiermit erhält man eine Sensitivität von 82 bis 91 Prozent und eine Spezifität von 68 bis 81 Prozent. Die Dopplersonographie, welche Aussagen über die Vaskularisation eines Tumors ermöglicht, zeigt eine Sensitivität

von 72 bis 88 Prozent und eine Spezifität von 73 bis 90 Prozent (Myers et al. 2006). Die Kombination von morphologischen Kriterien und der Dopplersonographie in einfachen Ultraschallregeln (vgl. Tab.1), wie sie Prömpeler (2011) beschreibt, zeigt eine größere diagnostische Sicherheit. Hiermit können 75 Prozent der Tumore in benigne und maligne klassifiziert werden. Diese diagnostischen Kriterien erreichen eine Sensivität von 95 Prozent und eine Spezifität von 91 Prozent. Die Masse der zunächst unklassifizierten Tumore können durch erfahrene Untersucher (durch sog. „pattern recognition“) eingestuft werden (Prömpeler 2011). Diese Methode kann also den Verdacht auf eine maligne Erkrankung der Ovarien erhärten, ist jedoch als Screeningmethode nicht ausreichend (Myers et al. 2006). Der 3D-Ultraschall ist zur Detektion des Ovarialkarzinoms nicht besser geeignet als der 2D-Ultraschall (Alcázar & Jurado 2011). Es zeigte sich, dass die Sonographie häufig über die Größenzunahme der Ovarien den Verdacht auf ein Karzinom lenkt. Gerade das seröse Ovarialkarzinom zeichnet sich jedoch durch die rasche extraovarielle Verbreitung aus, bevor eine Größenzunahme des Ovars festgestellt werden kann (Karst & Drapkin 2010).

Einfache Ultraschallregeln zur Diagnose von Ovarialkarzinomen (Adapt. nach Timmermann et al. 2008)		
Malignitätsregeln	M1	irregulär solider Tumor
	M2	Aszites
	M3	mindestens 4 papilläre Strukturen
	M4	Irregulärer, multilokulärer, solider Tumor mit maximalem Durchmesser von >100 mm
	M5	sehr starke Vaskularisation (Farbscore 4)
Benignitätsregeln	B1	unilokuläre Zyste
	B2	Solide Abschnitte mit maximalem Durchmesser von <7 mm
	B3	Schattenbildung
	B4	glatter multilokulärer Tumor < 100mm
	B5	kein nachweisbarer Blutfluss (Farbscore 1)
Beurteilung: maligne, wenn 1 oder mehr M-Regeln zutreffen aber keine B-Regel, benigne vice versa; nicht klassifizierbar wenn keine oder sowohl M- und B-Regeln in einem Tumor zutreffen		

Tab.1: Einfache Ultraschallkriterien zur Diagnose des Ovarialkarzinoms aus Prömpeler et al. 2011

Die Magnetresonanztomographie zeigt eine Sensitivität von 91 Prozent und eine Spezifität von 88 Prozent (Myers et al. 2006), womit sie nach Medeiros et al. 2010 ein nützlicher präoperativer Test zur Dignitätsbeurteilung von Tumoren im kleinen Becken ist (Medeiros et al. 2010).

Die Computertomographie hat zur Diagnostik eines Ovarialbefundes eine Sensitivität von 90 Prozent und eine Spezifität von 75 Prozent. Eine FDG-PET Untersuchung weist eine Sensitivität von 67 Prozent und Spezifität von 75 Prozent auf (Myers et al. 2006).

Zur weiteren Dignitätsklärung auffälliger ovarieller Untersuchungsbefunde werden Tumormarker verwendet. Als Tumormarker werden Substanzen bezeichnet, welche von malignen Tumorzellen direkt gebildet oder deren Bildung durch Tumorzellen in nicht Tumorzellen induziert werden und die laborchemisch bestimmt werden können. Sofern Tumormarker in erhöhten Konzentrationen im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten auftreten, erlauben sie Rückschlüsse auf das Vorhandensein, den Verlauf und die Prognose

einer malignen Erkrankung. Diagnostisch bedeutsame Tumormarker für das Ovarialkarzinom sind CA 125 sowie CA 72-4 (Thomas 2008).

CA 125 besitzt wesentliche klinische Bedeutung für die Diagnostik, Therapie- und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms. Der Normbereich liegt zwischen 0 – 35 U/ml in Serum, Plasma und Liquor (Thomas 2008). Das Glykoprotein wird vom Epithel des Ovars, des Kolons, der Tuba uterina, des Endometriums sowie der Endozervix produziert. Im FIGO-Stadium I des Ovarialkarzinoms ist es bei 50 Prozent der Patientinnen erhöht, im Stadium III und IV bei 90 Prozent der Frauen. Überwiegend pathologische Werte finden sich bei serösem histologischem Typ. Die Höhe der Serumwerte korreliert mit der Aktivität und Wachstumsdynamik der Tumorzellen. Benigne Erkrankungen wie Endometriose, peritoneale Entzündungen oder Ovarialzysten bewirken ebenfalls eine CA 125 Erhöhung und senken so die Sensitivität dieses Markers zum Screening für das Ovarialkarzinom (Karst & Drapkin 2010). Die Sensitivität dieser Methode liegt bei 78 Prozent ebenso wie die Spezifität (78%) (Myers et al. 2006). Dadurch ist die Bestimmung dieses Tumormarkers zwar eine kostenarme, wenig invasive, einfach durchführbare und objektive Methode, jedoch als Screeningmethode aufgrund der zu geringen Sensitivität und Spezifität unzureichend (Karst & Drapkin 2010). Zur Beurteilung des Ansprechens auf die Chemotherapie sowie zur Rezidiverkennung eignet sich das CA 12-5 jedoch gut als Verlaufsparemeter (Karst & Drapkin 2010).

Eine weitere, jedoch geringere Bedeutung hat das tumorassoziierte Glykoprotein CA 72-4 als Zweitmarker (nach CA 125) beim Ovarialkarzinom. Hier liegt der Referenzbereich bei ≤ 4 (6) U/ml in Serum, Plasma, Liquor, Pleura- und Aszites (Thomas 2008).

In einer Studie von Aletti et al 2007 zeigt ein weiterer Biomarker eine ähnliche Sensitivität wie das CA 125 in späten Tumorstadien, aber eine höhere Sensitivität in frühen Stadien (Aletti et al. 2007). Das HE4 (human epididymis protein 4) weist in Kombination mit CA 125 eine höhere Spezifität auf als CA 125 zur Detektion des Ovarialkarzinoms allein (Chang et al. 2011). In einer prospektiven Studie zur möglichen Verbesserung der präoperativen Aussage bezüglich der Benignität/ Malignität des operativen Befundes, zeigte HE 4 keine Überlegenheit gegenüber CA 125 (Partheen 2011). Der Nutzen weiterer Biomarker, wie Mesothelin, wird geprüft (Thériault & Shepherd 2011). Eine prospektive Studie zum Thrombopoietin als möglichen Biomarker für das Ovarialkarzinom konnte keine signifikante Vorhersagesteigerung nachweisen. Es zeigte sich jedoch in Kombination mit CA 125 eine Erhöhung des Vorhersagewertes von 79 auf 85 Prozent (Mermer et al. 2012).

Kombiniert man die vaginale Sonographie und die Bestimmung des Tumormarkers CA 125, ergibt sich eine Sensitivität von 89,4 Prozent und eine Spezifität von 99,8 Prozent (Cragun

2011). Somit ist die Kombination von bildgebender Diagnostik und Biomarkerbestimmung den einzelnen Untersuchungsmethoden überlegen (Myers et al. 2006; Karst & Drapkin 2010). Aktuell existiert demnach kein Biomarker zur frühen Diagnostik des Ovarialkarzinoms (Trimble et al. 2007; Ahmad 2011).

Das Duke Evidence-based Practice Center Durham legte 2006 die Kombination aus bildgebender Untersuchung und Tumormarkern als ihre optimale Diagnostik zur Erkennung von malignen Ovarialtumoren fest (Myers et al. 2006).

Eine genetische Diagnostik und Beratung sollte Patientinnen, deren Familienanamnese eine der in Abb. 1 beschriebenen Konstellationen aufweist, empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse von BRCA1 und BRCA2 bei einer Indexperson der Familie
BRCA2 bei einer Indexperson der Familie
Familien (entweder mütterlicherseits oder väterlicherseits) mit Erkrankung von mindestens:
- drei Frauen an Mammakarzinom*
- zwei Frauen an Mammakarzinom, davon eine Erkrankung vor dem 51. Lebensjahr
- einer Frau an Mammakarzinom und einer Frau an Ovarialkarzinom*
- zwei Frauen an Ovarialkarzinom*
- einer Frau an Mamma- und Ovarialkarzinom*
- einer Frau an Mammakarzinom, mit 35 Jahren oder jünger,
- einer Frau an bilateralem Mammakarzinom, mit 50 Jahren oder jünger oder
- einem Mann an Mammakarzinom und einer Frau an Mamma- oder Ovarialkarzinom*
*unabhängig vom Alter

Abb.1: Kriterien zur Durchführung einer Genanalyse von BRCA1 und BRCA2 bei einer Indexperson der Familie vgl. Leitlinienprogramm Onkologie (2013)

Stadienverteilung

Die Ausbreitung der Ovarialkarzinome erfolgt überwiegend diffus intraabdominell und lymphogen in die regionären Lymphknoten.

An der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar werden die FIGO-Stadieneinteilung (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) und die TNM-Klassifikation zur

postoperativen Beschreibung der Tumorausbreitung und zur weiteren Therapieplanung genutzt.

Beide basieren auf klinisch-präoperativen, intraoperativ makroskopischen sowie histologischen und zytopathologischen Befunden, wobei die Stadieneinteilung der FIGO auch das Vorhandensein von Aszites berücksichtigt.

Die TNM Klassifikation beschreibt mit „T“ die Ausbreitung des Tumors, mit „N“ den Befall von Lymphknoten und mit „M“ das Vorliegen von Metastasen (vgl. Tab 2). Eine Tumormanifestation in der Leberkapsel wird hierbei nicht als Fernmetastase gewertet. Ist das Leberparenchym betroffen, liegt eine M1 Situation vor. Aus der Tabelle 3 ist ebenso der Zusammenhang des TNM-Klassifikationssystems und der FIGO-Stadieneinteilung zu entnehmen (Kreienberg et al. 2009).

Eine Aussage zum regionären Lymphknotenbefall gibt „N“. N0 zeigt das Fehlen von Lymphknotenmetastasen an, wobei N1 befallene pelvine oder paraaortale Lymphknoten beschreibt.

TNM	FIGO	
T1	I	Tumor ist auf die Ovarien begrenzt
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche der beiden Ovarien
T1c	IC	Tumor begrenzt auf eine oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3 und/oder N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2cm oder weniger
T3c	IIIC	Peritonealmetastasen, jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fermetastasen (Peritonealmetastasen ausgeschlossen)

Tab.2: Zusammenhang FIGO- und TNM- Klassifikation vgl. (Kreienberg et al. 2009)

Das epitheliale Ovarialkarzinom wird häufig in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert (Schouten et al. 2008). Bei 15 Prozent der epithelialen Ovarialkarzinome findet die Diagnosestellung in Stadium IV FIGO statt (Winter et al. 2008), etwa 75 Prozent der Patientinnen sind in Stadium III und IV und nur 15 Prozent werden im FIGO-Stadium I diagnostiziert (Meerpohl 2006).

Ein Lymphknotenbefall findet sich in FIGO-Stadium I bei 13-27 Prozent, in FIGO II bei 23-50 Prozent und bei FIGO III bei 48-74 Prozent (Felderbaum 2000).

Mit dem Grading (G) beschreibt der Pathologe die Differenzierung des Karzinoms. Sie ist ein Hinweis für die Aggressivität des Tumors. Man unterscheidet gut differenzierte (G1), mäßig differenzierte (G2) und gering differenzierte (G3) Karzinome. Je geringer die Differenzierung des Tumorgewebes, desto rascher und aggressiver das Wachstum. Je differenzierter die Tumorzellen sind, umso besser ist die Prognose der Erkrankung (Einhorn et al. 2003).

Histologie

Die histologische Einteilung der Ovarialtumoren erfolgte im Institut für allgemeine und spezielle Pathologie Homburg/Saar nach den im Folgenden aufgeführten Richtlinien der WHO (vgl. Abb. 2).

Grundlegend unterscheidet man Ovarialtumoren in oberflächliche Stroma-Tumoren, Keimstrangstromatumoren, Keimzelltumoren, Gonadoblastome, Ovarialkarzinome, extraovarielle (peritoneale) Karzinome, Borderline-Tumoren, Keimzelltumoren, Ovarialmetastasen u.v.m.

Nach der WHO-Klassifikation werden sowohl Borderline-Tumoren als auch Ovarialkarzinome entsprechend dem histologischen Zelltyp in seröse, muzinöse (endozervix-ähnlich und intestinal), endometroide, klarzellige, übergangszellige sowie gemischte Typen eingeteilt. Den endometroiden Formen werden auch die Adenosarkome, die mesodermalen (Müller)-Mischtumoren und die Stromasarkome zugeordnet. Der differenzierte Einsatz von histochemischen und immunhistochemischen Verfahren kann zur Typisierung der Ovarialtumoren zusätzlich notwendig werden (Kommission Ovar der AGO 2007).

Den Großteil der malignen Ovarialtumoren stellen die epitheliale Ovarialkarzinome dar (90 % der malignen Ovarialtumore) (Morrison et al. 2007). Hierunter sind 48,5 Prozent serös, 8,3 Prozent endometroid, 9,3 Prozent muzinös und 4,0 Prozent klarzellige Karzinome (Braem et al. 2010).

Die histologische Einteilung der Ovarialtumore (WHO)

1. oberflächliche epitheliale Stroma Tumoren

1.1. seröse Tumoren

1.1.1. benigne Tumoren

1.1.1.1. Zystadenom

1.1.1.2. papilläres Zystadenom

1.1.1.3. oberflächliches Papillom

1.1.1.4. Adenofibrom und Zystadenofibrom

1.1.2. Borderline Tumoren

1.1.2.1. papillär zystische Tumoren

1.1.2.2. oberflächlich papillärer Tumor

1.1.2.3. Adenofibrom und Zystadenofibrom

1.1.3. maligne Tumoren

1.1.3.1. Adenokarzinom

1.1.3.2. oberflächlich papilläres Karzinom

1.1.3.3. Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzifibrom

1.2. muzinöse Tumoren

1.2.1. benigne Tumoren

1.2.1.1. Zystadenom

1.2.1.2. Adenofibrom und Zystadenofibrom

1.2.1.3. muzinöse zystische Tumoren mit muralen Knötchen

1.2.1.4. muzinöse Tumoren mit Pseudomyxoma peritonei

1.2.2. Borderline Tumoren

1.2.2.1. intestinaler Typ

1.2.2.2. endozervikaler Typ

1.2.3. maligne Tumoren

1.2.3.1. Adenokarzinom

1.2.3.2. Adenokarzinofibrom

1.3. endometroide Tumoren, einschließlich Varianten mit squamöser Differenzierung

1.3.1. benigne Tumoren

1.3.1.1. Zystadenom

1.3.1.2. Adenofibrom und Zystadenofibrom

1.3.2. Borderline Tumoren

1.3.2.1. zystische Tumoren

1.3.2.2. Adenofibrom und Zystadenofibrom

1.3.3. maligne Tumoren

1.3.3.1. Adenokarzinom

1.3.3.2. Adenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom)

1.3.3.3. maligner Müller-Mischtumor (Karzinosarkom)

1.3.3.4. Adenosarkom

1.3.3.5. endometrielles Stromasarkom („low grade“)

- 1.3.3.6. undifferenziertes Ovarialsarkom
- 1.4. Klarzelltumoren
 - 1.4.1. benigne Tumoren
 - 1.4.1.1. Zystadenom
 - 1.4.1.2. Adenofibrom und Zystadenofibrom
 - 1.4.2. Borderline Tumoren
 - 1.4.2.1. zystischer Tumor
 - 1.4.2.2. Adenofibrom und Zystadenofibrom
 - 1.4.3. maligne Tumoren
 - 1.4.3.1. Adenokarzinom
 - 1.4.3.2. Adenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom)
- 1.5. Transitionalzelltumoren
 - 1.5.1. benigne
 - 1.5.1.1. Brenner Tumoren
 - 1.5.1.2. metaplastische Variante
 - 1.5.2. Borderline Tumoren
 - 1.5.2.1. Borderline-Brenner-Tumor
 - 1.5.2.2. proliferierende Variante
 - 1.5.3. maligne
 - 1.5.3.1. Transitionalzellkarzinom (Nicht-Brenner-Typ)
 - 1.5.3.2. maligner Brenner Tumor
- 1.6. Squamöse Tumore
 - 1.6.1. Plattenepithelkarzinom
 - 1.6.2. Epidermoidzyste
- 1.7. epitheliale Mischtumore
 - 1.7.1. benigne Tumoren
 - 1.7.2. Borderline Tumoren
 - 1.7.3. maligne Tumoren
- 1.8. undifferenzierte unklassifizierte Tumore
 - 1.8.1. undifferenziertes Karzinom
 - 1.8.2. Adenokarzinom, nicht anders klassifizierbar
- 2. Keimstrangstromatumoren
 - 2.1. Granulosa-Stroma-Zell-Tumoren
 - 2.1.1. Granulosazelltumoren
 - 2.1.1.1. adulte
 - 2.1.1.2. juvenile
 - 2.1.2. Thekome/ Fibrome
 - 2.1.2.1. Thekome, nicht anders klassifizierbar
 - 2.1.2.2. typisch
 - 2.1.2.3. luteinisierend
 - 2.1.2.4. Fibrom
 - 2.1.2.5. zelluläres Fibrom
 - 2.1.2.6. Fibrosarkom

- 2.1.2.7. stromaler Tumor mit kleinen Keimzelelementen
- 2.1.2.8. sklerosierender Stromatumor
- 2.1.2.9. Siegelringzell-Stromatumor
- 2.1.2.10. unklassifiziert (Fibrothekom)
- 2.2. Sertoli-Stroma-Zell-Tumoren
 - 2.2.1 Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren, Andoblastome
 - 2.2.1.1. gut differenziert
 - 2.2.1.2. mittelgradig differenziert
 - 2.2.1.3. Variante mit heterologen Elementen (Typ spezifizieren)
 - 2.2.1.4. wenig differenziert (sarkomatoid)
 - 2.2.1.5. Variante mit heterologen Elementen (Typ spezifizieren)
 - 2.2.1.6. Retiform
 - 2.2.1.7. Variante mit heterologen Elementen (Typ spezifizieren)
 - 2.2.2. Sertoli-Zell-Tumor
 - 2.2.3. Stroma-Leydig-Zell Tumore
- 2.3. Keimstrangstromatumoren
 - 2.3.1 Keimstrangstromatumore mit annuläre Tubuli
 - 2.3.2. Gonadoblastom
- 2.4. Steroid-Zell-Tumoren
 - 2.4.1. stromales Luteom
 - 2.4.2. Leydig-Zell-Tumor
 - 2.4.2.1. Hilus-Zell-Tumor
 - 2.4.2.2. Leydig-Zell-Tumor, nicht hilärer Typ
 - 2.4.2.3. Leydig-Zell-Tumor, nicht anders klassifiziert
 - 2.4.3. Steroidzelltumor
 - 2.4.3.1. gut differenziert
 - 2.4.3.2. maligne
- 3. Keimzelltumoren
 - 3.1. primitive Keimzelltumoren
 - 3.1.1 Dysgerminom
 - 3.1.2. Dottersacktumor
 - 3.1.3. embryonales Karzinom
 - 3.1.4. Polyembryom
 - 3.1.5. nichtgestationales Chorionkarzinom
 - 3.1.6. gemischter embryonaler Tumorm
 - 3.2. biphasisches oder triphasisches Teratom
 - 3.6.1. unreife Tumore
 - 3.6.2. reife Tumore
 - 3.6.2.1. solide
 - 3.6.2.2. zystisch
 - 3.6.2.3. Dermoidzyste
 - 3.6.2.4. fetiform
 - 3.3. monodermale Teratome

3.3.1. thyroide Tumore
3.3.2. Karzinoide
3.3.3. neuroektodermale Tumoren
3.3.4. Karzinome
3.3.5. melanozytäre Tumore
3.3.6. Sarkomgruppe
3.3.7. Talgdrüsentumore
3.3.8. hypophysenähnliche Tumore
3.3.9. Retinalanlagetumor
3.3.10. andere
4. Keimzell-Keimstrang-Stroma-Tumoren
5. Tumoren des rete ovarii
6. verschiedene Tumore oder tumorähnliche Läsionen des Ovaries
7. Tumour-like
8. Lymphoide und hämatopoetische Tumoren
9. sekundäre Tumoren

Abb. 2: histologische Klassifikation der Ovarialtumoren – The World Health Organisation (WHO) 2003
vgl.(Klöppel et al. 2013)

Therapie

Nach aktuellem Stand gehören zur optimalen Therapie des Ovarialkarzinoms die ausgiebige zytoreduktive Chirurgie, gefolgt von Kombinationschemotherapie (Aletti et al. 2007; Jänicke 2005).

Operation

Die Grundlage in der Behandlung der malignen epithelialen Ovarialtumoren bildet die Operation.

Folgende Schritte gehören zu einer optimalen zytoreduktiven Chirurgie:

- Längsschnitllaparotomie
- Entnahme einer Zytologie (Aszites oder Spülzytologie)
- Inspektion und Palpation der Abdominalhöhle: Zwerchfellkuppeln, Leberoberfläche, Gallenblase, Milz, Nieren, Magen, Omentum majus, Dünndarm mit Mesenterialwurzel, parakolische Rinnen bds., Dickdarm, paraaortale und pelvine Lymphknoten, Adnexe beiderseits, Uterus, Peritoneum
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Stellen
- Adnexexstirpation beidseits

- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
- Omentektomie (mindestens infrakolisch, eher infragastrisch)
- Appendektomie (bei muzinösem/ unklarem Tumortyp)
- bds. pelvine Lymphonodektomie und paraaortale Lymphonodektomie (bei frühem Ovarialkarzinom – FIGO I bis IIA sowie bei R0-Resektion des Tumors)
- die vollständige Entfernung aller makroskopisch suspekten Bereiche (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013)

Das Ziel der operativen Therapie beim Ovarialkarzinom ist das Erreichen der makroskopischen und mikroskopischen Tumorfreiheit. Die R-Klassifikation beschreibt die Größe des verbliebenen Tumorrestes bzw. der peritonealen Metastasen. In der vorliegenden Untersuchung wird bei einer R0- Resektion eine makroskopische postoperative Tumorfreiheit angenommen. Bei Tumorresten oder peritonealen Absiedlungen unter 2 cm Größe spricht man von einer R1-, bei einer Größe ab 2 cm von R2- Resektion.

Chemotherapie

Da eine chirurgische Therapie in der Mehrzahl der Fälle nicht kurativ ist, wird eine weitere Behandlung in Form von Chemotherapie notwendig (Morrison et al. 2007).

Als neoadjuvante Chemotherapie bezeichnet man die einer Operation vorgeschaltete Chemotherapie. Diese hat das Ziel, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestehende Tumorlast zu senken und einen inoperablen Befund operabel zu konvertieren (Schleucher et al. 2010).

Ob und welche Ovarialkarzinompatientinnen von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren, kann bei der derzeitigen Studienlage nicht sicher beurteilt werden. Die aktuelle Studienlage zeigt widersprüchliche Ergebnisse im Bezug auf den Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie (Schleucher et al. 2010; Morrison et al. 2007), so dass die Empfehlung der aktuellen Leitlinie zur primären Operation, gefolgt von einer Chemotherapie, besteht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013).

Nach aktueller S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren soll eine adjuvante Chemotherapie platinhaltig sein und sechs Zyklen beinhalten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Als aktuelle Standardchemotherapie werden sechs Zyklen Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel angesehen (Almadrones 2007).

Für das Frühstadium FIGO IA G1 ist die fertilitätserhaltende Operation und der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie möglich (Leitlinienprogramm Onkologie 2013; Aletti et al. 2007). Für die Frühstadien IC und IA/B Grad 3 sollte eine carboplatinhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen empfohlen werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2013). Patientinnen im Stadium IA G2 und IB G1/2 scheinen weniger von der Chemotherapie zu profitieren als zuletzt beschriebenen Subgruppe. Eine Chemotherapie sollte ihnen dennoch angeboten werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Für die übrigen Tumorstadien (IIB – IV) lautet die Empfehlung der aktuellen Leitlinien eine Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m² für sechs Zyklen alle drei Wochen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Seit Ende 2011 ist der monoklonale Antikörper Bevacizumab als Angiogenesehemmer in der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für die First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIIB, IIIC und IV) in Deutschland zugelassen (Fachinformation Avastin 2012). In der GOG-0218 Studie (2011) sowie der ICON7-Studie zeigten sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei Anwendung von Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel für 6 Zyklen und anschließend Fortführung der Bevacizumab-Gabe, als die alleinige Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel nach vorangegangener Operation (Burger et al. 2011; Perren et al. 2011). Nach der aktuellen Leitlinie „kann eine zusätzliche Behandlung mit Bevacizumab“ bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIIB – IV) „erwogen werden“ (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Als intrakavitäre Chemotherapie ist die intraperitoneale Chemotherapie ein wichtiger Fortschritt in der Therapie des Ovarialkarzinoms, welcher aktuell noch Verbesserungspotential aufweist (Rekhras et al. 2007).

In einer Studie von Armstrong et al (2006) wurde eine Überlegenheit der intraperitonealen Chemotherapie gegenüber der alleinigen intravenösen Chemotherapie beschrieben. Gore et al (2006) kritisierte jedoch methodische Mängel der Studie, welche zu diesem Ergebnis führten. In spezialisierten Zentren wird zur Primärtherapie und zur Rezidivtherapie die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) durchgeführt. Studien bei fortgeschrittenem Magen- und Kolonkarzinomen zeigten einen Überlebensvorteil bei Kombination von Operation und HIPEC bei R0-Resektion des Tumors. Aussagekräftige Studien für die Primärbehandlung sowie die Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms mittels HIPEC liegen aktuell noch nicht vor. Daher zählt die HIPEC Therapie weiterhin zu einer

Therapieoption, welche ausschließlich in klinischen Studien eingesetzt werden sollte (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, 2013).

Rezidivbehandlung

Bei Auftreten eines Rezidivs gilt es zunächst nach „Platinsensibilität“ zu unterscheiden. Als platinsensibel gilt ein Tumor, dessen Rezidiv nicht vor 6 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie auftritt. Zeigt sich ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie, bezeichnet man das Karzinom als platinresistent (Fung-Kee-Fung et al. 2007). Platinresistente Tumoren sprechen demzufolge schlechter auf eine erneute Chemotherapie an. Diese Patientinnen haben ein kürzeres progressionsfreies Überleben und eine höhere Mortalität als die mit platinsensiblen Karzinomen (Lievre & Laurent-Puig 2008).

Diese sog. Chemotherapieresistenzen finden sich häufiger bei niedrig proliferierenden (G1) Tumoren als bei high-grade (G3) Karzinomen, insbesondere gegenüber den Standard-Medikamenten wie Paclitaxel, Carboplatin, Cyclophosphamid, Gemcitabine und Cisplatin. G1-Karzinome zeigen sich weniger häufig resistent gegenüber Etoposid, Doxorubicin und Topotecan. G3-Tumoren weisen eher gegen diese Substanzen eine sogenannte Resistenz auf (v.a. Etoposid und Doxorubicin) (Santillan et al. 2007).

Entsprechend dieser Differenzierung sollte eine erneute Chemotherapie ausgewählt werden. Für Rezidivtumoren, die platinsensibel sind, ist eine erneute Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel gut tolerabel und hat eine signifikante tumorreduktive Aktivität (Leiser et al. 2007). Ist eine platinhaltige Therapie nicht zielführend (bei bestehender Platinresistenz), ist eine Monotherapie mit Paclitaxel, Topotecan, Hycamtin oder Doxorubicin zu erwägen (Fung-Kee-Fung et al. 2007).

Von Bedeutung ist die Tatsache, dass eine systemische Therapie bei einem Ovarialkarzinomrezidiv nicht kurativ ist. In diesem Zusammenhang ist mit der Applikation der Chemotherapie das Ziel verbunden, die symptomfreie Zeit zu verlängern, die Lebensqualität zu verbessern und das progressionsfreie Intervall zu verlängern (Fung-Kee-Fung et al. 2007).

Studienlage

Zur Optimierung der Therapieerfolge laufen unter anderem folgende Studien zur Therapie des Ovarialkarzinoms:

AGO-OVAR 2.21, eine prospektive, randomisierte klinische Phase III Studie zur Prüfung von Carboplatin/Gemcitabin/ Bevacizumab vs. Carboplatin/pegyliertes liposomales Doxorubin/ Bevacizumab bei Patientinnen mit platin-sensiblen rezidivierendem Ovarialkarzinom.

AGO-OVAR 2.22/ NOVA, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie zur Erhaltungstherapie mit Niraparib vs. Placebo bei Patientinnen mit platin-sensiblen Ovarialkarzinom.

AGO-OVAR 2.24/ MILO, eine multinationale, randomisierte, Open-Label-Phase-III-Studie zu MEK162 versus einer vom behandelnden Arzt gewählten Chemotherapie bei Patientinnen mit rezidivierenden oder persistierenden niedriggradigen serösen Ovarial- oder Tubenkarzinomen oder primären Peritonealkarzinomen

AGO-OVAR OP.4/DESKTOP III, eine randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Tumordebulking-Operation gegen eine alleinige Chemotherapie bei Patientinnen mit einem platin-sensiblen Ovarialkarzinomrezidiv

INOVATYON (MaNGO-ENGOT-ov5), internationale randomisierte Phase III-Studie mit Trabectedin plus PLD (pegyliertem liposomalem Doxorubicin) vs. Carboplatin plus PLD bei fortschreitendem Ovarialkarzinom 6-12 Wochen nach letzter Platingabe.

Gannet53 (EU-Projekt), zweiteilige, multizentrische, internationale Phase-I und II-Studie zur Überprüfung von Sicherheit und Wirksamkeit von Ganetespib in Kombination mit wöchentlichem Paclitaxel bei platin-resistentem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom bei mutiertem p53.

NOGGO-AGO-TOPAZ (Topo/Pazopanib), Phase I/II-Studie mit Pazopanib und wöchentlichem Topotecan bei platin-resistentem oder intermediary-sensitivem rezidiviertem Ovarialkarzinom.

(vgl. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie 2014; vgl. Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie 2014)

Behandlungsergebnisse

Die Überlebenschancen sind bei einer bösartigen Erkrankung der Ovarien als ungünstig zu anzusehen, wobei eine Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate in den vergangenen 30 Jahren auf 46,1 Prozent (Krebsregister Saarland 2010), 35-49 Prozent (Husmann et al. 2010) und 57,3 Prozent (Polverino et al. 2005) verzeichnet werden konnte.

Als prognostische Faktoren für das Überleben wird an erster Stelle der postoperativ verbliebene Tumorrest genannt (del Campo et al. 1994; Chung et al. 2007; Polverino et al.

2005; Schmalfeldt et al. 2006; Winter et al. 2008; Karst & Drapkin 2010; Goff et al. 2000, du Bois et al. 2009).

So zeigt sich ein längeres Überleben bei Frauen ohne Residualtumor (75 % leben nach 47 Monaten) als bei den Frauen mit R1-Situation (75 % leben nach 37 Monaten) sowie bei denen mit R2-Situation (75 % leben nach 22 Monaten) ($p=0,0001$) (del Campo et al. 1994). Auch du Bois et al. (2009) gelang der signifikante Nachweis eines längeren Überlebens nach Komplettresektion des Tumors gegenüber dem Verbleib von Resttumor im Abdomen ($p<0,0001$).

Ein weiterer prognostischer Faktor in Bezug auf das Überleben ist das Tumorstadium bei Diagnosestellung (Winter et al. 2008; del Campo et al. 1994; Ansell et al. 1993; Chung et al. 2007; Polverino et al. 2005; Goff et al. 2000; Karst & Drapkin 2010; Kommission Ovar der AGO 2007; Kosary 1994). Mit zunehmendem FIGO-Stadium zeigt sich eine geringere Wahrscheinlichkeit des 5-Jahres-Überlebens (91,1 % bei FIGO I, 75,2 % bei FIGO II, 46,4 % bei FIGO III, 21,2 % bei FIGO IV) (Chung et al. 2007).

Ebenso haben die Tumorphistologie (Chung et al. 2007; Polverino et al. 2005; Karst & Drapkin 2010) und das histopathologische Grading (Chung et al. 2007; Polverino et al. 2005) als prognostisch signifikante Faktoren einen hohen Stellenwert. Patientinnen, die an einem klarzelligen und muzinösen Tumor erkrankt sind, scheinen schlechter auf die adjuvante Chemotherapie anzusprechen und weisen daher ein geringeres Überleben auf. Die beste 5-Jahres-Überlebensrate weisen Patientinnen mit endometroidem Karzinom auf (Polverino et al. 2005).

Das Alter der Patientin als prognostisch wichtiger Faktor des Gesamtüberlebens wird unterschiedlich diskutiert (Polverino et al. 2005; Susini et al. 2007).

Die Einhaltung der Therapiestandards scheint als Einflussfaktor auf das Überleben ebenso von Bedeutung zu sein (Schmalfeldt et al. 2006). So findet sich bei Patientinnen mit einem Frühstadium (FIGO IA G2-3 und FIGO IB-II) ein 5-Jahres-Gesamtüberleben mit platinhaltiger Chemotherapie von 82 Prozent und ein krankheitsfreies Überleben von 76 Prozent. Ohne Chemotherapie zeigt sich ein Gesamtüberleben von 74 Prozent und ein krankheitsfreies Überleben von 65 Prozent (Schmalfeldt et al. 2006). Somit zeigen Patientinnen mit leitliniengerechter Therapie ein signifikant höheres Überleben als Frauen mit „suboptimaler“ Therapie (nach 3 Jahren 60 % vs. 25 %) (Burgess & Schmalfeldt 2011).

Fragestellung

Ziel dieser Untersuchung ist die Reflektion der Behandlungsergebnisse der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar für den Zeitraum 1996 bis 2006 in der Therapie des malignen epithelialen Ovarialtumors. Die Fragestellungen dieser Studie sind:

Entsprechen die Behandlungsergebnisse der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar denen internationaler Studien und somit anderer onkologisch tätigen Kliniken?

Welche Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und für das krankheitsfreie Überleben gab es in dem untersuchten Kollektiv?

Entsprechen die Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und für das krankheitsfreie Überleben dieser Studie denen internationaler Studien?

Kann eine Möglichkeit zur Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens aus der vorliegenden Untersuchung abgeleitet werden?

3. Material und Methodik

3.1. Art und Herkunft des Materials

Die statistische Grundmenge der vorliegenden Untersuchung bilden alle Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 31.12.2006 in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe in Homburg/ Saar wegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms primär operiert und adjuvant therapiert wurden.

Zur Gewinnung der Daten wurden anhand der klinikeigenen Operationsbücher der Jahre 1996 bis 2006 die Patientinnen identifiziert, welche eine diagnostische Laparoskopie/ Laparotomie bei unklaren Ovarialtumoren, eine Adnexektomie oder Hysterektomie mit Adnexen erhielten. Diese wurden mit den histologischen Befunden des histologischen Archivs der Frauenklinik korreliert. Bei Vorliegen eines malignen histologischen Befundes wurden die Krankenakten im Archiv der Frauenklinik gesichtet. Diesen konnten Anamnesebögen, klinische Daten, histologische Befunde, durchgeführte Operationen und Therapiemaßnahmen, Befunde von Kontrolluntersuchungen und Informationen über den Verlauf der Erkrankung entnommen werden. Die aus den Krankenakten gewonnenen Informationen über die TNM bzw. FIGO Klassifikation wurden mit Hilfe der histopathologischen Befunde sowie der Operationsberichte auf Ihre Korrektheit überprüft. Die Klassifizierung einzelner unklassifizierter Karzinome erfolgte unter Anleitung der Kollegen aus dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie an Originalpräparaten.

Aus den Ambulanzkrankenakten der Universitätsfrauenklinik des Saarlandes konnten Daten über die onkologische Nachsorge, Rezidiverkennung und Behandlung gewonnen werden. Zur vollständigen Datenerfassung kontaktierten wir niedergelassene Frauenärzte, um den Verlauf jeder einzelnen Patientin nachvollziehen zu können. Angaben über das Schicksal einiger Patientinnen konnten durch das klinikeigene Krebsregister eingeholt werden. Die Nachverfolgung der Frauen erfolgte bis zum 31.12.2008. Patientinnen, welche sich der Nachverfolgung entzogen, wurden ab dem letzten Zeitpunkt vorhandener Informationen als „Lost-to-follow-up“ eingestuft.

3.2. Kollektiv

Das untersuchte Kollektiv setzt sich aus allen Patientinnen der Universitätsklinik des Saarlandes (UKS) in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Homburg/Saar zusammen, welche im Zeitraum vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2006 an einem epithelialen Ovarialkarzinom operiert wurden. Eingeschlossen wurden ausschließlich die Patientinnen mit einem malignen epithelialen Ovarialtumor. Patientinnen mit einem so genannten Borderline-Tumor wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Patientinnen, welche ausschließlich chemotherapiert wurden bzw. bei denen die primäre Operation in einem anderen Klinikum erfolgte, wurden aus den Betrachtungen ausgeschlossen.

3.3. Statistik

Anhand einer überschaubaren Fallzahl (n=5) wurde ein Datenerhebungsbogen angelegt, welcher die Grundlage der Untersuchung darstellt. Dieser wurde für jeden Patienten individuell ausgefüllt und diente zur Anlage einer Datenbank unter Verwendung von Microsoft Office Excel 2003.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS 16.0“.

Die Überprüfung der Häufigkeitsunterschiede qualitativer Merkmale auf Signifikanz erfolgte mittels des “chi-Quadrat-Tests”. Der Zusammenhang zwischen einer qualitativen und einer quantitativen Variable wurde mit Hilfe des Univariat - Tests (ANOVA) ermittelt.

Die Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier Methode sowie der Cox-Regression für Überlebenszeitanalysen. Bei einem $p < 0,05$ wurde der Unterschied der Merkmale als signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Kollektiv

4.1.1 Altersverteilung

In den Jahren 1996 bis 2006 wurden 205 Patientinnen in der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar an einem epithelialen Ovarialtumor operiert und weiterbehandelt. 181 Frauen wiesen vollständige Datensätze auf und konnten in diese Untersuchung eingeschlossen werden.

Bei einer Altersverteilung von 21 bis 88 Jahren lag das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei 60,6 Jahren, mit einem Altersgipfel im siebten Dezennium (30,9 %), einem Median bei 63,0 Jahren bei einer Standardabweichung von 13,1 Jahren. 87,7 Prozent der betroffenen Patientinnen fanden sich in einem Alter zwischen 41 und 80 Jahren (Abb. 3).

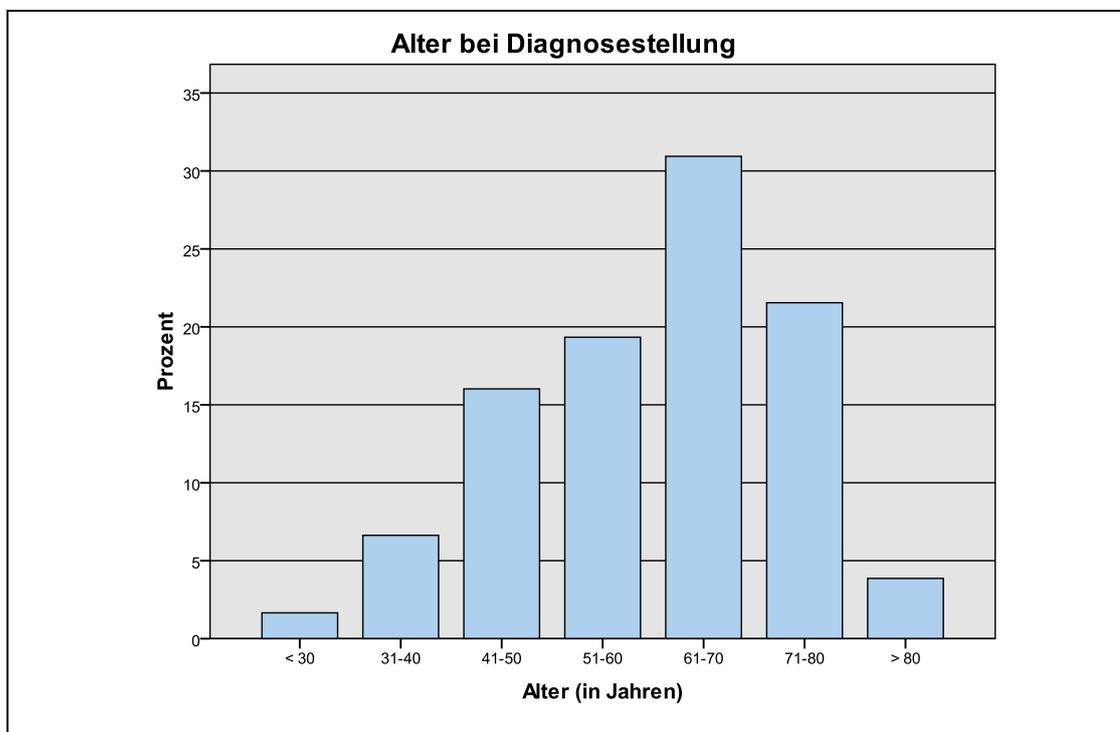


Abb. 3: Altersverteilung der Patientinnen mit invasivem epithelialen Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

4.1.2 Anamnestische Daten

Symptome

Bei der stationären Aufnahme klagten 136 (75,1 %) Patientinnen über Symptome.

Die Mehrzahl der Frauen litt an Unterbauchbeschwerden, weiterhin wurden Obstipation, Miktionsbeschwerden oder eine Zunahme des Leibesumfanges beklagt. Symptome, die zur weiteren Diagnostik führten, waren außerdem eine auffällige Gewichtsabnahme in kurzer Zeit, ein Druckgefühl im Bauch oder Aszites (vgl. Tab. 3).

Symptom in n (%)	Ja	nein
Obstipation	33 (24,3%)	103 (75,7%)
Miktionsbeschwerden	15 (11,0%)	121 (89,0%)
Leibesumfangszunahme	39 (28,7%)	97 (71,3%)
Druckgefühl im Bauch	24 (17,6%)	112 (82,4%)
Gewichtsabnahme	34 (25,0%)	102 (75,0%)
Aszites	31 (22,8%)	105 (77,2%)
Schmerzen im Unterbauch	61 (44,9%)	75 (55,1%)

Tab. 3: Symptome bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 136

Die mittlere Dauer der Symptome vor Einweisung in die Klinik lag bei drei Monaten. Die maximale Dauer von Eintreten der Symptome bis Vorstellung in der Klinik betrug 48 Monate.

Im untersuchten Kollektiv wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorstadium und dem Vorhandensein von Symptomen gezeigt ($p= 0,029$).

90 Prozent der Patientinnen in FIGO-Stadium IV litten unter Beschwerden. Dagegen waren es in Stadium III nur 80,6 Prozent, in Stadium II nur 62,5 Prozent und in Stadium I 75,8 Prozent, die Symptome bemerkten. Symptome fanden sich demnach häufiger bei fortgeschrittenen Karzinomen (Tab. 4).

Symptome in n (%)	FIGO Stadium				
	I	II	III	IV	Gesamt
ja	25 (75,75%)	10 (62,5%)	83 (80,58%)	18 (90%)	136
nein	8 (24,25%)	6 (37,5%)	20 (19,42%)	2 (10%)	36
Gesamt	33 (100%)	16 (100%)	103 (100%)	20 (100%)	172

Tab. 4: Symptome und FIGO Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 172 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben zur Symptomatik (n=9)]

Menopausenstatus bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich 16,6 Prozent der Frauen in der Prämenopause, 5,0 Prozent waren perimenopausal und 78,4 Prozent konnten der Postmenopause zugeordnet werden. Hierbei sind Patientinnen mit regelmäßiger Menstruation als prämenopausal und Patientinnen mit mehr als einem Jahr ohne Menstruation als postmenopausal bezeichnet. Die übrigen Patientinnen wurden der Gruppe der perimenopausalen Frauen zugeordnet.

Anamnestisch konnte das durchschnittliche Alter zur ersten Menstruation bei 13,5 Jahren eruiert werden. Hierbei betrug die Standardabweichung 1,52 Jahre.

In der Gruppe der postmenopausalen Frauen ließ sich ein durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der letzten Periodenblutung von 47,77 Jahren feststellen, mit einem Maximum bei 61 und einem Minimum bei 30 Jahren (Abb. 4).

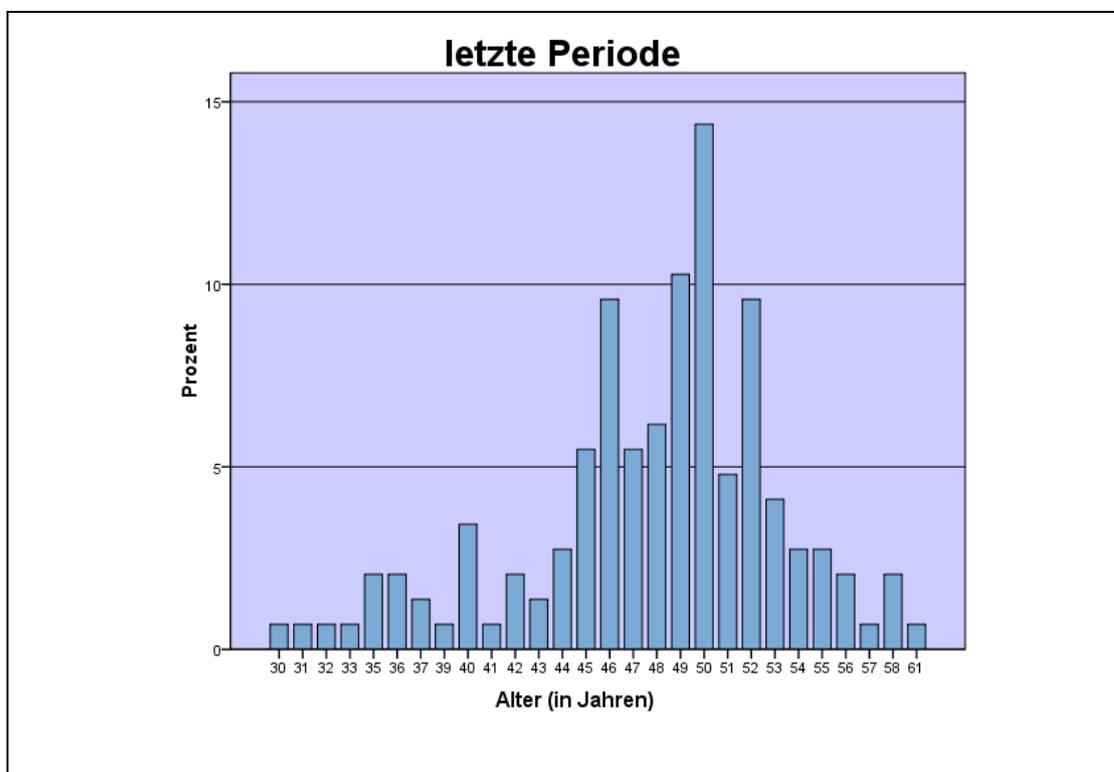


Abb. 4: Alter zum Zeitpunkt der letzten Periodenblutung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 128, [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 53)]

Ob eine Patientin prä-oder postmenopausal war, hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das vorliegende Tumorstadium oder die Histologie (FIGO-Stadium $p=0,617$; Histologie $p=0,775$).

Einnahme von Hormonen

Bei den postmenopausalen Frauen hatten 15,5 Prozent bereits eine Hormonersatztherapie erhalten. Ein Nachvollziehen eventueller vorausgegangener hormoneller Kontrazeption war anhand der Akten nicht möglich.

Nikotin

41 Patientinnen (23,7%) waren Raucherinnen. Im Mittel rauchten die Frauen 16,2 py (py= Päckchen pro Tag x Jahre), das Maximum lag bei 45, das Minimum bei 1 py.

Raucherinnen hatte keine statistisch signifikant fortgeschrittenen Karzinome als Nichtraucherinnen ($p= 0,201$).

Familienanamnese

23,8 Prozent der Patientinnen berichteten von gynäkologischen Malignomen (Ovarialkarzinom, Mammakarzinom) in der Familie. Bei 12,8 Prozent davon war die Mutter betroffen, in 4,1 Prozent der Fälle die Schwester, bei 2,9 Prozent die Tante und bei 1,7 Prozent die Tochter. Keine dieser Patientinnen war zuvor einer genetischen Beratung oder Diagnostik zugeführt worden.

Frauen mit positiver Familienanamnese hatten statistisch nicht häufiger fortgeschrittene Karzinome als Patientinnen mit unauffälliger Familienanamnese ($p= 0,129$). Eine statistisch signifikante Häufung eines besonderen histologischen Subtyps, bei Familienanamnese positiven Patientinnen, konnte nicht bewiesen werden ($p= 0,565$).

Gynäkologische Vorerkrankungen

59,5 Prozent der untersuchten Patientinnen gaben an unter einer der folgenden gynäkologischen Erkrankung gelitten zu haben:

- polyzystische Ovarien

- Mammakarzinom
- Endometriose
- Hysterektomie/ Adnexektomie bei benignem Grundleiden
- Polypen (intrauterin)
- postmenopausale Blutungsstörungen
- Mammatumor (benigne)
- Uterus myomatosus
- Adnexitis
- primäre Sterilität

Das Vorhandensein von gynäkologischen Erkrankungen dieser Art hatte keinen Einfluss auf das Tumorstadium der Patientinnen ($p= 0,259$).

Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI lag in dem untersuchten Kollektiv bei $25,6 \text{ kg/m}^2$, bei einem Minimum von 16 kg/m^2 und einem Maximum von 43 kg/m^2 (Abb. 5).

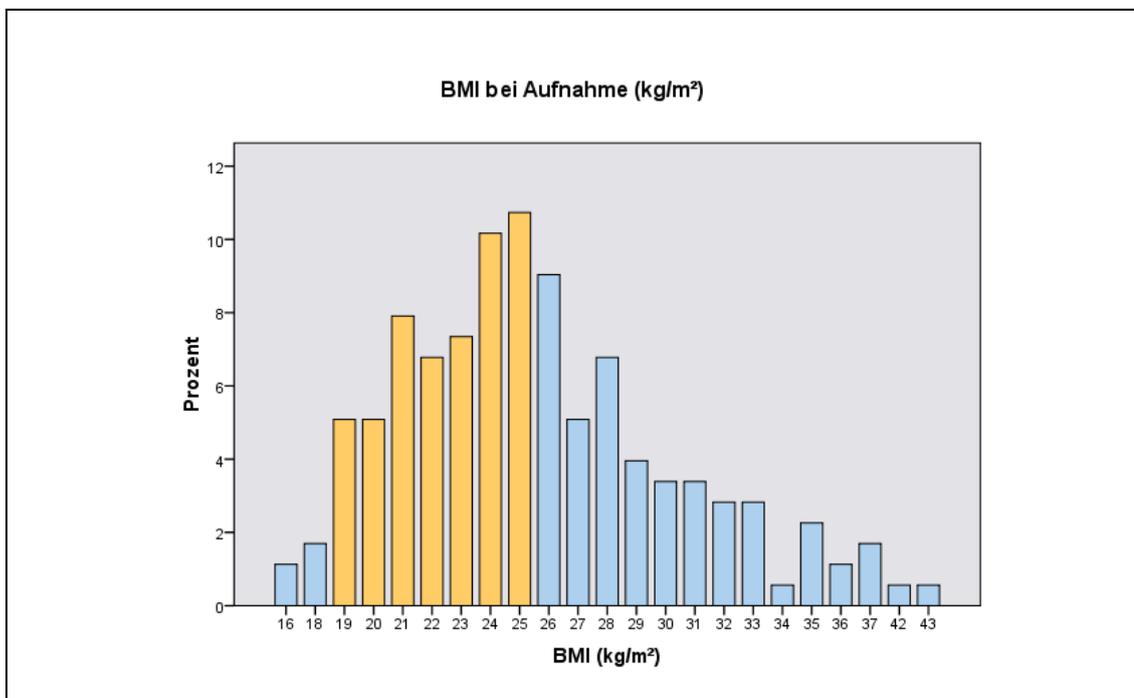


Abb. 5: BMI bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 177$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n= 4$); Normalbereich gelb markiert]

Bei einem BMI von unter 19 kg/m² spricht man von Untergewicht, ein Wert zwischen 19 und <25 kg/m² bezeichnet ein Normalgewicht. Mit einem BMI von 25 kg/m² bis < 30 kg/m² spricht man von Präadipositas. Von 30 - <35 kg/m² liegt eine Adipositas Grad I, von 35 -<40 kg/m² Adipositas Grad II und bei einem Wert von >40 kg/m² eine Adipositas Grad III vor.

5 Frauen (2,8%) wiesen Untergewicht auf, 75 (41,4%) waren normalgewichtig, 63 (34,8%) ließen sich der Gruppe der präadipösen Patientinnen zuordnen, 27 (15,3%) litten an Adipositas Grad I, 5 (2,8%) an Adipositas Grad II und 2 (1,1%) an Adipositas Grad III.

Zwischen dem BMI und dem FIGO-Stadium konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p= 0,971$).

Auch zwischen BMI und Tumorhistologie konnte in dem hier untersuchten Kollektiv keine Korrelation statistisch nachgewiesen werden ($p= 0,778$).

4.1.3 Präoperative Tumormarker

CA 125

Der cut-off zwischen normalem und pathologischem CA 125 lag bei 35 U/ml. Frauen mit höheren Werten wurden der Gruppe mit pathologischem CA 125 zugewiesen.

Bei 14 (7,7%) Frauen konnte retrospektiv kein Wert gefunden werden. Im hier untersuchten Kollektiv wurde bei 149 (89,2%) Patientinnen ein erhöhter CA 125 festgestellt. Somit konnte eine Sensitivität des CA 125 von 96,6 Prozent ermittelt werden.

Eine Korrelation zwischen FIGO- Stadium und Häufigkeit der pathologischen CA 125 Werte konnte nachgewiesen werden ($p< 0,001$).

In FIGO Stadium IV zeigten 20 Frauen (100%) einen pathologischen CA 125. In Stadium III fanden sich 97 Patientinnen (96%) mit Werten größer als 35 U/ml (=cut-off). 13 Patientinnen (76,5%) in Stadium II und zehn(65,5%) in Stadium I wiesen ebenfalls einen erhöhten Wert auf. Zehn Patientinnen (55,6%) mit unauffälligen CA 125 befanden sich im prognostisch günstigen Stadium FIGO I (Tab. 5).

CA 125 präoperativ in n (%)	FIGO Stadium				Gesamt
	I	II	III	IV	
normwertig	10 (34,5%)	4 (23,5%)	4 (4%)	0 (0%)	18 (10,8%)
pathologisch	19 (65,5%)	13 (76,5%)	97 (96%)	20 (100%)	149 (89,2%)
Gesamt	29	17	101	20	167 (100%)

Tab. 5: Tumormarker CA 125 und FIGO- Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 167 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 14)]

Für einen statistischen Zusammenhang zwischen präoperativem CA 125 und der Tumorhistologie konnte kein signifikanter Nachweis erbracht werden ($p=0,143$) ebenso nicht zwischen präoperativem CA125 und dem Differenzierungsgrad des Tumors ($p= 0,310$).

Statistisch fand sich keine Beziehung zwischen der Höhe des Tumormarkers und der Operabilität ($p=0,080$).

CA 72-4

Ein CA 72-4 von $> 4U/ml$ wurde als pathologisch angesehen. Die Daten von 140 Patientinnen (77,3%) konnten ausgewertet werden. 56 Frauen (30,9%) zeigten einen CA 72-4 im Normbereich. Die Sensitivität des CA 72-4 beträgt in der vorliegenden Untersuchung 60,1 Prozent.

Es bestand eine statistische Korrelation vom Tumorstadium und Erhöhung des Tumormarkers CA 72-4 ($p=0,014$). Bei 16 Patientinnen (66,7%) im FIGO-Stadium I fand sich ein normwertiger CA 72-4, ebenso wie bei acht Frauen (57,1%) in Stadium II. In Stadium III blieben lediglich ein Drittel ($n=28$ 33,7%) und in Stadium IV nur noch vier Frauen (21,1%) ohne eine CA 72-4 Erhöhung.

Die eingeschränkte Bedeutung des Tumormarkers zeigt sich hier bei Patientinnen in FIGO Stadium IV, von denen 21 Prozent im Normbereich lagen (Tab. 6).

CA 72-4 präoperativ in n (%)	FIGO Stadium				Gesamt
	I	II	III	IV	
normwertig	16 (66,7%)	8 (57,1%)	28 (33,7%)	4 (21,1%)	56 (40%)
pathologisch	8 (33,3%)	6 (42,9%)	55 (66,3%)	15 (78,9%)	84 (60%)
Gesamt	24	14	83	19	140 (100%)

Tab. 6: Tumormarker präoperativ und FIGO- Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 140 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 41)]

Eine bestimmter histologischer Subtyp, welcher mit einem hohen CA 72-4 korreliert, konnte nicht statistisch belegt werden ($p=0,483$).

Zwischen dem Grad der Differenzierung des Tumors und dem präoperativem CA 72-4 ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen ($p=0,028$). Je undifferenzierter sich der Tumor histologisch darstellte, umso größer war der prozentuale Anteil der Patientinnen (22,2 % G1 vs. 66,7 % G3), welche einen pathologischen CA 72-4 aufwiesen (Tab. 7).

CA 72-4 präoperativ in n (%)	Differenzierung			Gesamt
	G1	G2	G3	
normwertig	7 (77,8%)	14 (42,4%)	31 (33,3%)	52 (38,5%)
pathologisch	2 (22,2%)	19 (57,6%)	62 (66,7%)	83 (61,5%)
Gesamt	9	33	93	135 (100%)

Tab. 7: Tumormarker präoperativ CA 72-4 und Differenzierung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 135 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=46)]

Gleichfalls konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Operabilität und dem CA 72-4 gefunden werden ($p=0,034$; Tab. 8). Als operabel wurden Tumore bezeichnet, welche einem Tumorbulking zugeführt wurden und bei denen die OP aufgrund der ausgeprägten Erkrankung nicht nur der Diagnosesicherung diene.

Operabilität Angaben in n (%)	CA 72-4 präoperativ	
	normwertig	pathologisch
operabel	52 (92,9%)	67 (79,8%)
inoperabel	4 (7,1%)	17 (20,2%)

Tab. 8: Tumormarker präoperativ CA 72-4 und Operabilität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 140 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=41)]

Während sich bei den Patientinnen, welche präoperativ einen unauffälligen CA 72-4 zeigten, lediglich vier (7,1%) als inoperabel herausstellten, waren es bei den durch einen pathologischen Wert aufgefallenen 17 Frauen (20,2%), die keiner operativen Tumorreduktion zugeführt werden konnten.

CA 19-9

Lag der Ca 19-9 über 25 U/ml, wurden die Patientinnen der Gruppe mit pathologischem Wert zugeordnet. Bei einer großen Anzahl von Patientinnen (n= 62) erfolgte die zusätzliche Bestimmung des Tumormarkers CA 19-9. Bei diesen Frauen wiesen 40,3 Prozent einen pathologischen Wert auf. Somit betrug die Sensitivität 40,3 Prozent.

Ein Zusammenhang zwischen dem präoperativen CA 19-9 und dem Tumorstadium konnte ebenso wie zwischen CA 19-9 und Tumorhistologie statistisch nicht belegt werden (FIGO-Stadium: $p=0,366$; Histologie: $p=0,139$).

Es wurde ebenfalls keine Korrelation zwischen der Auffälligkeit des CA 19-9 und dem Grad der Differenzierung ($p=0,573$) sowie zwischen dem präoperativen CA 19-9 und der Operabilität des Tumors ($p=0,885$) gefunden.

CEA

Der cut-off zwischen normal und pathologisch lag bei 3 ng/ml. Somit wurden Frauen mit einem Wert über 3 ng/ml der Gruppe mit pathologischem CEA zugeordnet. Bei 122 Patientinnen wurde das onkofetale und onkoplazentare Antigen CEA zusätzlich bestimmt. Davon hatten 24,6 Prozent einen pathologischen Wert. Somit ließ sich eine Sensitivität für das CEA in Bezug auf das Ovarialkarzinom von 13,6 Prozent berechnen.

Zwischen dem präoperativen CEA- Wert und dem Tumorstadium der Patientinnen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p=0,780$).

Es konnte jedoch eine gute Korrelation für den Tumormarker CEA und die Tumorhistologie aufgezeigt werde ($p<0,001$). Hierbei stellte sich heraus, dass vor allem die muzinösen Ovarialkarzinome mit einer pathologischen Erhöhung des CEA einhergingen (83,3 %). Bei den übrigen histologischen Subtypen (serös, endometroid, klarzellig, transitionalzellig sowie unklassifiziert) überwogen meist die unauffälligen CEA- Werte (Tab. 9).

CEA präoperativ Angaben in n (%)	Histologie						
	serös	muzinös	endometroid	klarzellig	undifferenziert, unklassifiziert	transitionalzellig	Gesamt
normwertig	68 (84%)	2 (16,7%)	10 (76,9%)	3 (75%)	8 (80%)	1 (50%)	92 (75,4%)
pathologisch	13 (16%)	10 (83,3%)	3 (33,1%)	1 (25%)	2 (20%)	1 (50%)	30 (24,6%)
Gesamt	81	12	13	4	10	2	122(100%)

Tab. 9: Tumormarker präoperativ CEA und Tumorhistologie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 122 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 59)]

Für einen Zusammenhang zwischen dem CEA- Wert und dem Grad der Differenzierung sowie für CEA und die Operabilität des Tumors konnte kein statistischer Beweis erbracht werden (Differenzierung: $p= 0,936$; Operabilität: $p=0,092$).

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in folgender Tabelle:

Tumormarker präoperativ			
statistisch signifikanter Zusammenhang		nicht signifikant	
	p-Wert		p-Wert
CA 125 & FIGO-Stadium (häufiger pathologischer CA 125 - Wert bei zunehmendem FIGO-Stadium)	p < 0,001	CA 125 & Tumorphistologie	p = 0,143
		CA 125 & Tumordifferenzierung	p = 0,310
		CA 125 & Operabilität	p = 0,080
CA 72-4 & FIGO-Stadium (häufiger pathologischer CA 72-4 - Wert bei zunehmendem FIGO-Stadium)	p = 0,014	CA 72-4 & Tumorphistologie	p = 0,483
CA 72-4 & Tumordifferenzierung (häufiger pathologischer CA 72-4 bei abnehmender Tumordifferenzierung)	p = 0,0028		
CA 72-4 & Operabilität (bei inoperablem Befund häufiger pathologischer CA 72-4)	p = 0,034		
		CA 19-9 & FIGO-Stadium	p = 0,366
		CA 19-9 & Tumorphistologie	p = 0,139
		CA 19-9 & Tumordifferenzierung	p = 0,573
		CA 19-9 & Operabilität	p = 0,885
CEA & Tumorphistologie (mucinöse Karzinome mit häufiger pathologischem CEA)	p < 0,001	CEA & FIGO-Stadium	p = 0,780
		CEA & Tumordifferenzierung	p = 0,936
		CEA & Operabilität	p = 0,092

Tab. 10: Zusammenfassung der ermittelten Zusammenhänge von präoperativen Tumormarkern und FIGO-Stadium, Tumorphistologie, Tumordifferenzierung und Operabilität.

4.1.4 neoadjuvante Chemotherapie

In 10 Fällen (= 5,5 %) des Kollektivs wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Wegen der geringen Fallzahl wird hier auf eine Analyse verzichtet.

4.1.5 Operation

Operabilität

Eine Exstirpation oder Reduktion des Tumors konnte bei 157 (86,7%) der 181 Frauen durchgeführt werden. Bei 24 Frauen (13,3 %) erfolgte die Entnahme von tumorverdächtigem Material zur Diagnosesicherung. Eine optimale Tumorreduktion konnte in diesen Fällen aufgrund der Tumorausdehnung bzw. –infiltration und des Allgemeinzustandes der Patientin nicht durchgeführt und die Patientin musste als inoperabel betrachtet werden. Hierbei war retrospektiv der Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Operabilität statistisch eindeutig nachweisbar ($p=0,002$).

Die Histologie des malignen Tumors hatte keinen Einfluss auf die Möglichkeit der Durchführung einer tumorreduzierenden Operation ($p=0,850$).

Zwischen Alter der Patientinnen und Operabilität des Tumors war ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorhanden (Tab. 11).

Operabilität Angaben in n (%)	Alter (in Jahren)	
	≤ 59	≥ 60
operabel	73 (92,4%)	84 (82,4%)
inoperabel	6 (7,6%)	18 (17,6%)

Tab. 11: Alter und Operabilität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar, 1996 – 2006, n= 181

Hierbei erfolgte die Einteilung der Altersgruppen in vergleichbar große Anteile, woraus sich die Grenze bei 60 Jahren ergab. In der Altersgruppe bis 60 Jahre ($n= 79$) waren 7,6 Prozent und bei den Patientinnen > 60 Jahren 17,6 Prozent inoperabel ($p=0,037$).

R-Situation

Im hier untersuchten Kollektiv erfolgte bei 83 Patientinnen (45,9%) eine R0 Resektion, bei 40 (22,1%) eine R1 Resektion und bei 52 (28,7%) eine R2 Resektion.

Der Resttumor befand sich bei 20 Frauen (11,1%) im rechten Oberbauch, bei jeweils vier Frauen (2,3%) im linken Oberbauch, im rechten Unterbauch und linken Unterbauch. In der Mehrzahl der Fälle ($n= 57$; 32,4%) lag der Tumorrest im gesamten Abdomen in Form einer

Peritonealkarzinose vor. In 68 (37,6%) Fällen konnte dem Operationsbericht keine Aussage über die Lokalisation des Resttumors entnommen werden.

Im FIGO-Stadium I fand sich bei allen 33 Frauen (100%) eine R0 Situation. Bei den Patientinnen in FIGO-Stadium II wiesen elf (68,7%) eine R0, drei (18,8%) eine R1 und zwei (12,5%) eine R2 Situation auf. Bei 35 Frauen (33%) im Stadium III konnte Tumorfreiheit (R0-Situation) erreicht werden. Bei ebenfalls 35 Frauen (33%) musste ein Resttumor kleiner zwei Zentimeter (R1-Situation) und bei 36 Frauen (34%) ein Tumorrest größer als zwei Zentimeter (R2-Situation) akzeptiert werden. Im Falle der Patientinnen im Stadium IV war trotz weit fortgeschrittenem Tumorleiden bei vier Frauen (20%) die R0-Resektion möglich. Bei zwei Frauen (10%) lag postoperativ die R1-Situation und bei 14 Patientinnen (70%) die R2-Situation vor (Tab. 12). Somit konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Tumorstadium der postoperativ verbleibende Tumorrest ansteigt. Bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen ist seltener die vollständige Tumorfreiheit zu erreichen ($p < 0,001$).

Resektabilität Angaben in n (%)	FIGO Stadium				
	I	II	III	IV	Gesamt
R0	33 (100%)	11 (68,7%)	35 (33,0%)	4 (20,0%)	83 (47,4%)
R1	0 (0%)	3 (18,8%)	35 (33,0%)	2 (10,0%)	40 (22,9%)
R2	0 (0%)	2 (12,5%)	36 (34,0%)	14 (70,0%)	52 (29,7%)
Gesamt	33	16	106	20	175

Tab. 12: R-Situation und FIGO-Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 175 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 6)]

Das Alter der Patientin spielte bei der Resektabilität des Tumors statisch keine signifikante Rolle ($p = 0,162$). Ebenso fand sich kein Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und dem Resttumor ($p = 0,458$). Die R-Situation wird demnach nicht durch einen histologischen Subtyp beeinflusst.

Spülzytologie

Wenn bei operativer Eröffnung des Situs kein Aszites gefunden werden konnte, erfolgte die Entnahme einer Spülzytologie. Dies war bei 77 Frauen (44,5%) der Fall. Bei 21 Patientinnen (27,3%) zeigte sich ein pathologisches Ergebnis mit Zellen, die mit der Diagnose Ovarialkarzinom übereinstimmten. In den übrigen 56 Fällen (72,7%) ließen sich keine karzinomverdächtigen Zellen nachweisen.

Komplikationen

Zu intraoperativen Komplikationen kam es bei elf Frauen (6,1%). Eine Patientin erlitt eine Verletzung des Darms, eine Frau eine Verletzung der Blase und bei einer Patientin wurde der Ureter verletzt. Bei acht Frauen traten unter der Operation transfusionspflichtige Blutungen auf.

Zu den postoperativen Komplikationen zählten Wundheilungsstörungen (n= 2), Thrombose (n= 1), Lungenembolie (n= 1), Nachblutungen (n= 3), respiratorische Insuffizienz (n= 1), Hyperventilationstetanie (n= 2) und das Auftreten eines Ileus (n=7). Eine Patientin verstarb am neunten postoperativen Tag bei inoperablem Ovarialkarzinom und reduziertem Allgemeinzustand infolge des Tumorleidens. 90 Prozent der Patientinnen (n= 163) hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

Sowohl intra- als auch postoperativ erhöhte das Tumorstadium die Komplikationsrate nicht (intraoperative Komplikationen p= 0,616; postoperative Komplikationen p=0,433).

4.1.6 Tumorstadien

Die Diagnose konnte in der Mehrzahl der Fälle n=171 (94,5 %) histologisch per Laparotomie gesichert werden. Lediglich bei sieben Patientinnen (3,9%) erfolgte die Diagnosesicherung histologisch per Laparoskopie und bei drei Frauen (1,7%) histologisch durch eine Aszitespunktion.

In 156 Fällen (86,2%) erfolgte die Diagnosesicherung in der Universitätsfrauenklinik Homburg, die übrigen 25 Patientinnen (13,8%) gelangten erst nach Bestätigung der Diagnose zur primären Operation in unsere Klinik.

Im hier untersuchten Kollektiv befanden sich 33 Patientinnen (18,2%) bei Diagnosestellung im Tumorstadium FIGO I, 18 Frauen (10%) wiesen Stadium II auf. Die Mehrzahl (n=109; 60,2 %) aller hier untersuchten Frauen befand sich im Stadium III. Lediglich 21 Patientinnen (11,6%) litten bereits an einem weit fortgeschrittenen Karzinom und waren somit Stadium IV zuzuordnen (Abb. 6).

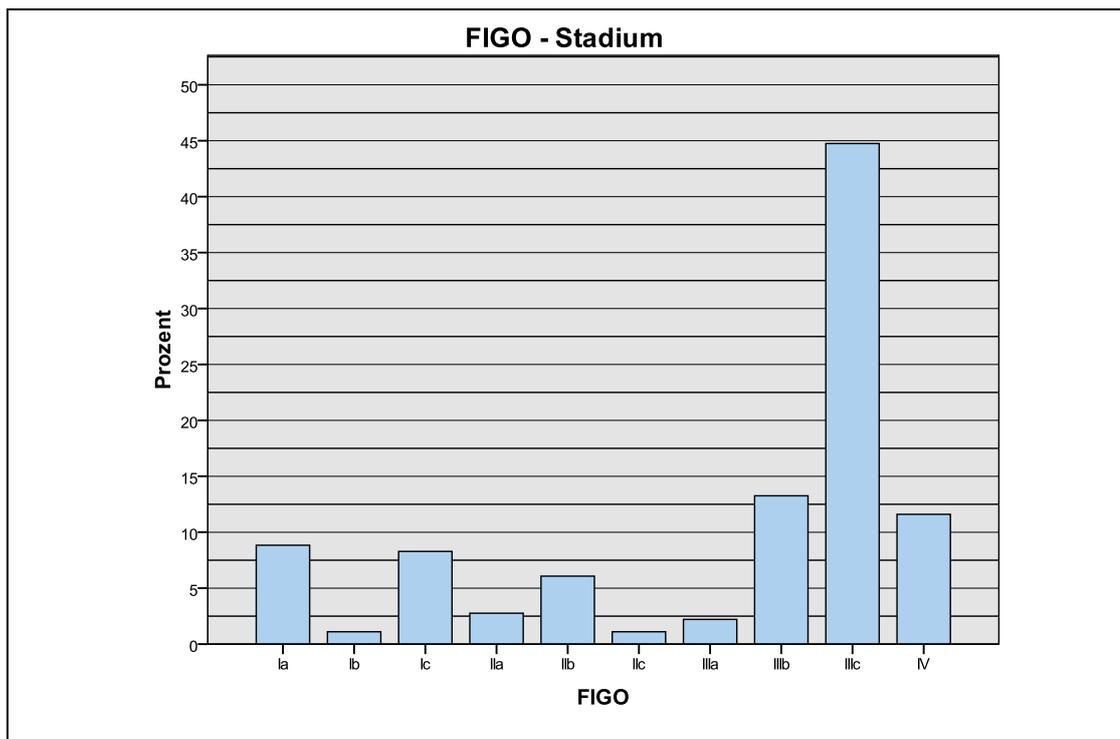


Abb. 6: FIGO- Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 -2006, n= 181

Das Alter der Patientinnen hatte keinen Einfluss auf das Tumorstadium ($p= 0,323$).

Eine lymphatische Metastasierung wurde bei 31 Frauen (17,1%) beobachtet. 56 Patientinnen (30,9%) wiesen keine Lymphknotenmetastasen auf. Bei 94 Frauen (51,9%) konnte keine Zuordnung zu einer pN Klassifikation erfolgen, da entweder keine Lymphknoten entnommen wurden oder die Einteilung aufgrund fehlender Angaben retrospektiv nicht mehr möglich war. Diese gehören zur Klasse pNx.

Es zeigte sich kein spezieller histologischer Subtyp, welcher statistisch signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen aufwies ($p=0,601$).

Aszites

39,8 Prozent (n=72) der Patientinnen wiesen keinen Aszites auf. Bei 43,6 Prozent (n=79) fand sich Aszites mit mikroskopisch nachgewiesenen Karzinomzellen und bei 10,5 Prozent (n=19) ohne karzinomverdächtigen zytologischen Befund (Abb. 7). Hierbei fanden sich Mengen zwischen 20 ml und 10 l.

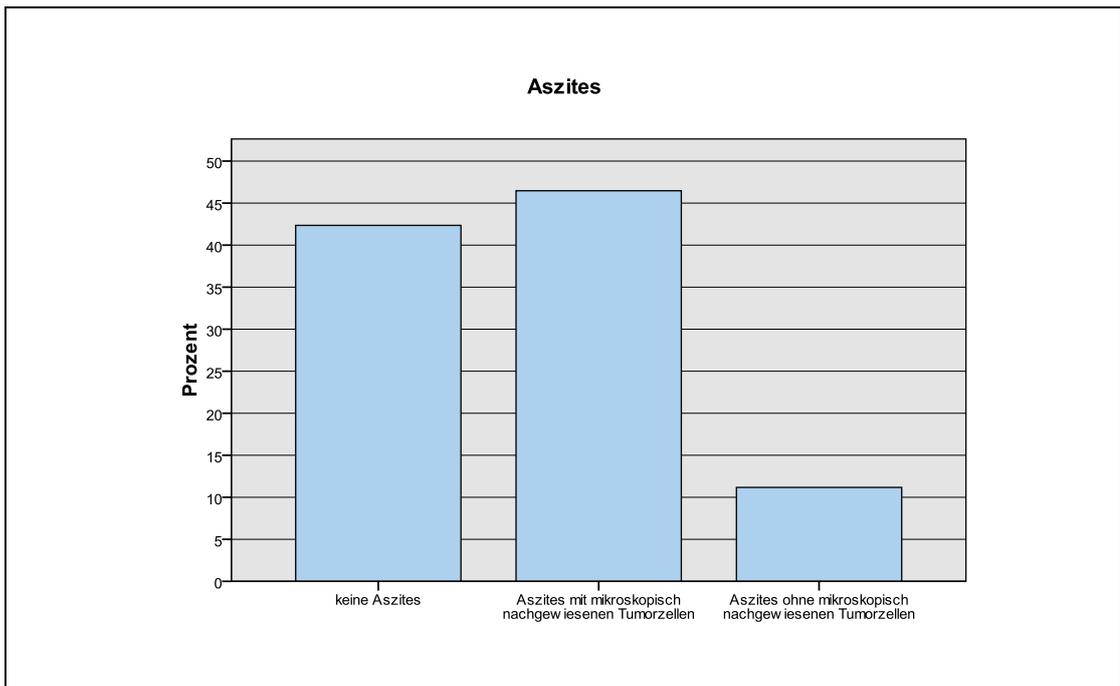


Abb. 7: Aszites bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=170 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=11)]

Eine Korrelation zwischen der Tumorhistologie und dem Vorhandensein malignen Aszites konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,727$).

Die Häufigkeit von malignem Aszites steigt mit zunehmendem Tumorstadium ($p<0,001$).

Findet sich im FIGO-Stadium I in 29 Fällen (78,4%) kein Aszites, so ist im FIGO Stadium IV nur noch eine Patientin (4,8%), bei der keine Tumorzellen im Aszites nachgewiesen werden konnten (vgl.Tab. 13).

Aszites	FIGO-Stadium				Gesamt
	I	II	III	IV	
kein Aszites	29 (78,4%)	12 (75%)	30 (29,7%)	3 (14,3%)	74 (42,3%)
Aszites mit malignen Zellen	5 (13,5%)	2 (12,5%)	57 (56,4%)	17 (80,9%)	81 (46,3%)
Aszites ohne maligne Zellen	3 (8,1%)	2 (12,5%)	14 (13,9%)	1 (4,8%)	20 (11,4%)
Gesamt	37	16	101	21	175 (100%)

Tab. 13: Aszites und FIGO-Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=175 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=6)]

4.1.7. Histologie

Im untersuchten Kollektiv fanden die Pathologen 131 seröse, 14 muzinöse, 17 endometroide, fünf klarzellige, zwei transitionalzellige, ein gemischt epitheliales sowie elf undifferenzierte unklassifizierte Ovarialkarzinome. Erstere bilden mit 72,4 Prozent den größten Anteil (Tab. 14).

Histologie							Gesamt
serös	muzinös	endometroid	klarzellig	undifferenziert unklassifiziert	gemischt epithelial	transitional zellig	
131 (72,4%)	14 (7,7%)	17 (9,4%)	5 (2,8%)	11 (6,1%)	1 (0,6%)	2 (1,1%)	181 (100%)

Tab. 14: Tumorphistologie beim Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181 (100%)

Mit einem p-Wert von 0,194 konnte für die Histologie und das Tumorstadium kein statistisch signifikanter Zusammenhang dargestellt werden.

96 Patientinnen (77,4%) mit einem serösen Ovarialkarzinom litten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Krankheitszeichen, ebenso 85,7 % (n=12) der Frauen mit muzinösem, 93,8 % (n=15) mit endometroidem, 100 % (n=4) mit klarzelligem und 81,8 % (n=9) mit unklassifizierbarem Ovarialkarzinom. Von den Patientinnen mit gemischt epithelalem und transzitionalzelligem Ovarialkarzinom litt keine unter Beschwerden. Diese Verteilung zeigte sich in der Analyse als statistisch signifikant ($p=0,019$).

4.1.8. Differenzierung (Grading)

Anhand der entsprechenden histopathologischen Kriterien erfolgte die Einteilung der Differenzierung durch das hiesige pathologische Institut. Hier fanden sich in 6,9 Prozent der Fälle ein gut differenziertes (G1), in 25,4 Prozent ein mäßig differenziertes (G2) und in 67,7 Prozent ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) (Tab. 15).

Differenzierung	Häufigkeit	Prozent
G1	12	6,9
G2	44	25,4
G3	117	67,7

Tab. 15: Differenzierung der Tumorzellen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 173 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben/ nicht näher bezeichnet = Gx (n= 8)]

Es konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Grad der Differenzierung und dem Menstruationsstatus zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gezeigt werden. ($p= 0,003$)

Für die Gruppe der prämenopausalen Frauen wurde bei sechs (20%) ein G1 Tumor, bei zwölf (40%) ein G2 Tumor und ebenfalls bei zwölf (40%) ein G3 Tumor diagnostiziert. Bei den perimenopausalen Patientinnen ließ sich bei zwei (22,2%) ein G2 Karzinom und bei sieben (77,8%) ein G3 Karzinom feststellen. Unter den postmenopausalen Frauen fanden sich sechs (4,5%) gut differenzierte (G1), 30 (22,4%) mäßig differenzierte (G2) und 98 (73,1%) schlecht differenzierte Tumore (G3). Somit hatten postmenopausale Frauen überwiegend schlecht differenzierte Karzinome (Tab. 16).

Tumordifferenzierung (G)	Menopausenstatus		
	prämenopausal	Perimenopausal	postmenopausal
gut differenziert (G1)	6 (20%)	0 (0%)	6 (4,5%)
mäßig differenziert (G2)	12 (40%)	2 (22,2%)	30 (22,4%)
schlecht differenziert (G3)	12 (40%)	7 (77,8%)	98 (73,1%)
	30	9	134

Tab. 16: Differenzierung der Tumorzellen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom und Menopausenstatus bei Diagnosestellung, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 173 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben/ nicht näher bezeichnet = Gx (n= 8)]

Ein statistische Signifikanz zeigte sich im Zusammenhang der Tumorhistologie und dem Grad der Differenzierung ($p= 0,021$) (Tab. 17).

Differenzierungs-grad in n (%)	Histologie							
	serös	muzinös	endometroid	klarzellig	undifferenziert, unklassifiziert	gemischt epithelial	transitionalzellig	Gesamt
G1	7 (5,5%)	4 (33,3%)	1 (6,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (69,4%)
G2	33 (26,2%)	3 (25%)	5 (31,3%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	44 (25,4%)
G3	86 (68,3%)	5 (41,7%)	10 (62,5%)	3 (60%)	11 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	117 (67,6%)
Gesamt	126	12	16	5	11	1	2	173

Tab. 17: Tumorhistologie und Grad der Differenzierung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 173 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben/ nicht näher bezeichnet (n= 8)]

Seröse und endometroide Karzinome zeigten im untersuchten Kollektiv eine schlechte Differenzierung. Muzinöse Karzinome hingegen fanden sich zu 33 Prozent im G1 Stadium. Eine Tendenz bei den übrigen histologischen Subtypen lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht benennen.

Das Frauen einer bestimmten Altersgruppe ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten schlecht differenzierter Karzinome zeigen, konnte nicht belegt werden ($p= 0,153$).

4.1.9. Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Tumors, bezogen auf den Ausgangsort der Geschwulst, konnte bei 144 (79,5%) Frauen intraoperativ festgestellt werden. Bei 17,7 Prozent (n=37) der Frauen ging der Tumor vom rechten, bei 20,4 Prozent (n=32) vom linken Ovar und bei 41,4 Prozent (n=75) von beiden Ovarien aus. Eine Lokalisationszuordnung konnte retrospektiv bei nahezu einem Fünftel der Patientinnen nicht erfolgen (Abb. 8).

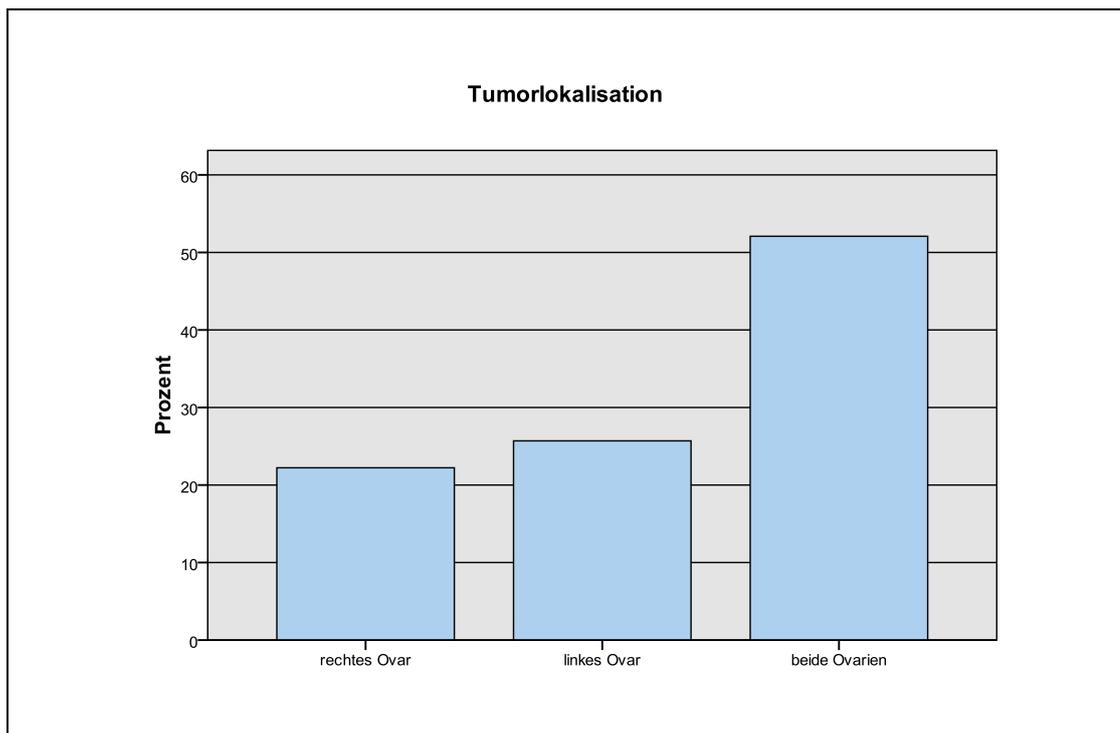


Abb. 8: Tumorlokalisation bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 144, [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben/ nicht näher bezeichnet (n= 37)]

Für den Ausgangsort des Tumors und das vorhandene Tumorstadium konnte ein eindeutiger Zusammenhang statistisch nachgewiesen werden ($p < 0,001$).

Hier zeigte sich, dass ein Großteil der einseitig aufgetretenen Tumoren in den prognostisch günstigeren Tumorstadien I und II zu finden waren, wogegen bei den bilateralen Ovarialkarzinomen 86,7 Prozent den fortgeschrittenen Stadien III und IV entsprachen (Tab. 18).

FIGO-Stadium	Tumorlokalisation			Gesamt
	rechts	links	beide	
I	13 (40,6%)	15 (40,5%)	4 (5,3%)	32 (22,2%)
II	2 (6,3%)	9 (24,3%)	6 (8,0%)	17 (11,8%)
III	16 (50,0%)	11 (29,8%)	56 (74,7%)	83 (57,7%)
IV	1 (3,1%)	2 (5,4%)	9 (12,0%)	12 (8,3%)
Gesamt	32	37	75	144 (100%)

Tab. 18: Tumorlokalisation und FIGO-Stadium bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 144, [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 37)]

4.1.10 Therapie

In dem hier untersuchten Kollektiv wurden bei 159 Frauen (87,8%) primär eine tumorreduzierende Operation und anschließend eine Chemotherapie durchgeführt. Elf Prozent (n=20) wurden ausschließlich operiert und zwei Patientinnen (1,1 %) erhielten nach der Operation eine Radiatio.

Die zehn Frauen, welche eine neoadjuvante Zytostatikatherapie erhielten, konnten operiert und anschließend chemotherapiert werden. Daher wurden sie in die Gruppe „operative Therapie und First-line Chemotherapie“ mit eingeschlossen.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte für das Alter der Patientinnen und die adjuvante Therapie nachgewiesen werden ($p=0,015$). Bei den Patientinnen unter 30 Jahren wurde in zwei Dritteln der Fälle die alleinige operative Therapie durchgeführt. Dies ist mit dem geringeren Tumorstadium der Patientinnen zu vereinbaren. In allen anderen Gruppen erhielten die Frauen in 74 bis 97 Prozent der Fälle eine operative Therapie sowie eine anschließende Chemotherapie (Tab. 19).

Therapie Angaben in n (%)	Alter							gesamt
	< 30	31 – 40	41 – 50	51 - 60	61 – 70	71 - 80	> 80	
alleinige operative Therapie	2 (66,7%)	2 (16,7%)	2 (6,9%)	1 (2,9%)	4 (7,1%)	8 (20,5%)	1 (14,3%)	20
operative Therapie + First-line Chemotherapie	1 (33,3%)	10 (83,3%)	27 (93,1%)	34 (97,1%)	52 (92,9%)	29 (74,4%)	6 (85,7%)	159
operative Therapie + Radiatio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,1%)	0 (0%)	2
Gesamt	3 (100%)	12 (100%)	29 (100%)	35 (100%)	56 (100%)	39 (100%)	7 (100%)	181

Tab. 19: Therapie und Alter bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar, 1996 – 2006, n= 181

4.1.11. First-line Chemotherapie

Die Art und der Umfang der Chemotherapie wurden durch die behandelnden Ärzte festgelegt. Hierbei wurden Kriterien wie Resttumor, Alter und Allgemeinzustand der Patientin, Histologie und Tumorstadium beachtet. Aufgrund der retrospektiven Analyse der Fallberichte findet sich hier ein sehr heterogenes Bild an Chemotherapieregimen. Bei der First-line Chemotherapie konnten folgende Zytostatika und deren Kombinationen unterschieden werden (Tab. 20).

Chemotherapie	Häufigkeit	Prozent
keine First-line Chemotherapie	22	12,2
Carboplatin Monotherapie	2	1,1
Carboplatin + Paclitaxel	79	43,6
Cisplatin Monotherapie	1	0,6
Cisplatin + Paclitaxel	4	2,2
Cisplatin + Cyclophosphamid	4	2,2
Carboplatin + Treosulfan	3	1,6
Cisplatin + Treosulfan	49	27,0
Docetaxel	1	0,6
Ovastat (Treosulfan)	3	1,6
Cisplatin + Gemzitabine	6	3,3
Topotecan	1	0,6
Taxol mono	1	0,6
Carboplatin, Umstellung auf Cisplatin Monotherapie	4	2,2
Carboplatin, Umstellung auf Carboplatin + Treosulfan	1	0,6
Gesamt	181	100,0

Tab. 20: First-line Chemotherapie beim Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=181

Im Hinblick auf die Art der Chemotherapie und die Häufigkeit von Rezidiven zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,056$) (Tab. 21). Ein signifikant häufigeres Auftreten eines Früh- oder Spätrezidivs konnte für kein Chemotherapieregime gezeigt werden ($p=0,326$).

Chemotherapie	Rezidiv	
	Häufigkeit	Prozent
keine First-line Chemotherapie	1	4,5
Carboplatin Monotherapie	0	0,0
Carboplatin + Paclitaxel	31	39,2
Cisplatin Monotherapie	1	100
Cisplatin + Paclitaxel	1	25
Cisplatin + Cyclophosphamid	2	50
Carboplatin + Treosulfan	0	0,0
Cisplatin + Treosulfan	20	40,8
Docetaxel	0	0,0
Ovastat (Treosulfan)	1	33,3
Cisplatin + Gemzitable	2	33,3
Topotecan	1	100
Taxol mono	0	0,0
Carboplatin, Umstellung auf Cisplatin	3	75
Carboplatin, Umstellung auf Carboplatin + Treosulfan	1	100
Gesamt	64	100

Tab. 21: First-line Chemotherapie und Rezidiv bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 64

Bei den folgenden Therapieregimen traten in mehr als 50 Prozent der Fälle ein Rezidiv auf: Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel; Cisplatin und Cyclophosphamid; Cisplatin und Treosulfan; Carboplatin Monotherapie, gefolgt von Cisplatin Monotherapie sowie Carboplatin Monotherapie, gefolgt von Carboplatin + Treosulfan.

Unter den Patientinnen, welche Carboplatin und Paclitaxel erhielten, erlitten 39,7 Prozent ein Rezidiv. Bei den Frauen, die Cisplatin und Treosulfan erhielten, wurde bei 41,7 Prozent ein Rezidiv festgestellt.

Aufgrund der Heterogenität der Therapiegruppen wurden zur statistischen Auswertung unter folgenden Gesichtspunkten die Chemotherapien zusammengefasst (Tab. 22).

Chemotherapie		Häufigkeit	Prozent
	Carboplatin Monotherapie	2	1,1
	Cisplatin Monotherapie	1	0,6
	Carboplatin Kombinationstherapie	83	45,8
	Cisplatin Kombinationstherapie	63	34,8
	platinfreie Chemotherapie	6	3,3
	Carboplatin Monotherapie/ Cisplatin Monotherapie	4	2,2
	Gesamt	159	87,8
	keine Chemotherapie	22	12,2
Gesamt		181	100,0

Tab.22: Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

Der Begriff Kombinationstherapie beschreibt, dass zu dem entsprechend aufgeführten platinhaltigen Chemotherapeutikum ein weiteres Zytostatikum verabreicht wurde (z.B.: Carboplatin + Paclitaxel siehe Tab. 20).

Für das zeitliche Wiederauftreten der Erkrankung (Frührezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach Operation, Spätrezidiv länger als 12 Monate nach Operation) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Art der Chemotherapie ermittelt werden ($p=0,037$) (Tab. 23).

First-line Chemotherapie in n (%)	krankheitsfreie Überlebenszeit		Gesamt
	Frührezidiv (< 12 Monate)	Spätrezidiv (> 12 Monate)	
Carboplatin Monotherapie	1 (50%)	1 (50%)	2
Cisplatin Monotherapie	0 (0%)	1 (100%)	1
Carboplatin Kombinationstherapie	2 (6,2%)	30 (93,8%)	32
Cisplatin Kombinationstherapie	0(0%)	24 (100%)	24
platinfreie Chemotherapie	0 (0%)	2 (100%)	2
Gesamt	3	58	61

Tab. 23: First-line Chemotherapie und Früh- vs. Spätrezidiv bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 61 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Rezidiv und/ oder Chemotherapie (n=120)]

Es konnte gezeigt werden, dass nach Carboplatin Monotherapie das Rezidiv zu 50 Prozent nach kurzer Zeit auftrat. Bei einer Kombinationschemotherapie kam es in nahezu 100 Prozent der Fälle erst nach einem Zeitraum von über zwölf Monaten zu einem Rezidiv.

Um die Fallzahl der einzelnen Therapiegruppen zu vergrößern und damit eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, erfolgte die Zusammenfassung der Chemotherapieregime in „platinhaltige Monotherapie“, „platinhaltige Kombinationschemotherapie“ und „platinfreie Chemotherapie“.

Eine Monotherapie mit einem platinhaltigen Chemotherapeutikum erhielten sieben Patientinnen (4,4 %). Die Kombination von platinhaltigem Zytostatikum und einem weiteren Chemotherapeutikum wurde 146 Frauen (91,8 %) verabreicht. Die gänzlich platinfreie Chemotherapie erhielten sechs (3,8 %) Frauen (Tab. 24).

Chemotherapieregime	Anzahl (n)	Prozent (%)
platinhaltige Monotherapie	7	4,4
platinhaltige Kombinationschemotherapie	146	91,8
platinfreie Chemotherapie	6	3,8

Tab. 24: Zusammenfassung der First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Therapieregime: platinhaltige Monotherapie, platinhaltige Kombinationstherapie und platinfreie Chemotherapie, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 159 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie (n=22)]

Auch bei dieser Zusammenfassung zeigte sich für keine der Therapiegruppen ein signifikant häufigeres Auftreten von Rezidiven ($p=0,446$). Auch auf den Zeitpunkt des Rezidivs, differenziert in Früh- und Spätrezidiv, zeigte die Art der Chemotherapie keinen Einfluss ($p=0,064$).

Um Carboplatin und Cisplatin in ihrem Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs zu vergleichen, erfolgte die Einteilung nach „carboplatinhaltige Chemotherapie“, „cisplatinhaltige Chemotherapie“ und „platinfreie Chemotherapie“.

So erhielten 54,8 Prozent ($n=85$) der Frauen eine carboplatinhaltige, 41,3 Prozent ($n=64$) eine cisplatinhaltige und 3,9 Prozent ($n=6$) eine platinfreie Chemotherapie (Tab.25).

Chemotherapieregime	Anzahl (n)	Prozent (%)
carboplatinhaltige Chemotherapie	85	54,8
cisplatinhaltige Chemotherapie	64	41,3
platinfreie Chemotherapie	6	3,9

Tab. 25: Zusammenfassung der First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Therapieregime: carboplatinhaltige Chemotherapie, cisplatinhaltige Chemotherapie und platinfreie Chemotherapie, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 155$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie ($n=22$) und der Fälle mit Carboplatin + Cisplatin ($n=4$)]

Ob Carboplatin oder Cisplatin in der Chemotherapie verwendet wurde, hatte weder einen Einfluss auf die Häufigkeit eines Rezidivs ($p=0,686$) noch auf das zeitliche Auftreten eines Rezidivs ($p=0,310$).

Die Anzahl der Zyklen der adjuvanten Chemotherapie verteilte sich wie folgt (Tab. 26):

Anzahl Zyklen	Häufigkeit	Prozent
1-3 Zyklen	25	16,7
4-6 Zyklen	117	78,0
> 6 Zyklen	8	5,3
gesamt	150	100,0

Tab. 26: Anzahl der Zyklen der First-line Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 150$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie ($n= 31$)]

Somit erhielt die Mehrzahl der Frauen im untersuchten Kollektiv zwischen vier und sechs Zyklen einer zytostatischen Therapie.

4.1.12. Rezidiv

In 64 von 181 Fällen trat ein Rezidiv der Erkrankung auf, was 35,4 Prozent der Patientinnen entspricht.

Bei vier Frauen trat das Rezidiv schon innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate auf, bei weiteren 22 Patientinnen innerhalb der nächsten sechs Monate, so dass man in 14,4 Prozent der Fälle vom Auftreten eines Frührezidivs sprechen kann.

Die Feststellung des Rezidivs erfolgte in 1,6 Prozent (n=1) durch eine Second-Look Operation, in 28,1 Prozent der Fälle (n=18) führte ein Anstieg der Tumormarker zur Diagnose, 25 Prozent der Frauen (n=16) beklagten erneut Symptome und bei 31,3 Prozent der Patientinnen (n=20) ergab sich die Diagnose aus einer Kontroll-Computertomographie im Rahmen der Nachsorge. Bei neun Frauen (14,1%) fehlte die Angabe der Diagnosestellung.

Frauen, bei denen postoperativ ein Tumorrest verblieb, verzeichneten ein signifikant häufigeres Auftreten eines Rezidivs ($p < 0,001$) (vgl. Tab. 27).

Rezidiv Angaben in n (%)	Resttumor		Gesamt
	R0	R1/R2	
Ja	24 (28,9%)	37 (40,2%)	61 (34,9%)
Nein	59 (71,1%)	55 (59,8%)	114 (65,1%)
Gesamt	83	92	175 (100%)

Tab. 27: Rezidiv und postoperativer Resttumor bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 175 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 6)]

71,1 Prozent der Patientinnen mit einer R0 Situation erlitten kein Rezidiv. Bei 40,2 Prozent der Frauen mit einer R1 oder R2 Situation wurde ein Fortschreiten der Erkrankung verzeichnet.

Für das FIGO-Stadium und das Auftreten eines Rezidivs konnte ebenso ein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($p = 0,038$)(Tab. 28).

Rezidiv Angaben in %	FIGO Stadium				Gesamt
	I	II	III	IV	
Nein	28 (84,8%)	12 (66,7%)	63 (57,8%)	14 (66,7%)	117 (64,6%)
Ja	5 (15,2%)	6 (33,3%)	46 (42,2%)	7 (33,3%)	64 (35,4%)
Gesamt	33	18	109	21	181 (100%)

Tab. 28: FIGO-Stadium und Rezidiv bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

Hier zeigt sich, dass von den Patientinnen, deren Primärtumor in Stadium I festgestellt wurde, 15,2 Prozent ein Rezidiv erlitten und in Stadium II 33,3 Prozent die Krankheit erneut auftrat. Bereits in Stadium III fand sich bei 42,6 Prozent und in Stadium IV bei 33,3 Prozent ein Wiederauftreten des Karzinoms. Tumore, welche auf das Ovar begrenzt blieben, wiesen eine geringere Rezidivrate auf.

Für den Zeitpunkt des Rezidivs ließen sich keine Einflussfaktoren feststellen. Weder für den Menopausenstatus ($p= 0,011$), noch die R-Situation ($p= 0,0678$), ebenso nicht für die Tumorhistologie ($p= 0,103$), die Differenzierung ($p= 0,568$), das FIGO-Stadium ($p= 0,900$), die adjuvante Therapie ($p= 0,236$) und das Alter der Patientinnen ($p= 0,647$) konnte ein statistischer Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs nachgewiesen werden.

Platinfreies Intervall

Das mittlere platinfreie Intervall im hier untersuchten Kollektiv lag bei 24,6 Monaten.

Zwischen dem platinfreien Intervall (Zeit zwischen letzter Platingabe und Auftreten eines Rezidivs) und der Tumorhistologie bestand kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang ($p= 0,974$).

Je größer der postoperativ verbliebene Tumorrest (R-Situation), desto kürzer zeigte sich das platinfreie Intervall ($p < 0,001$).

So lag das mittlere platinfreie Intervall in der Gruppe der R0 resezierten Frauen bei 38,2 Monaten, bei den R1 resezierten Patientinnen bei 22,8 Monaten und bei den Frauen mit einem Tumorrest über 2cm (R2) lediglich bei 14,7 Monaten (Abb .9).

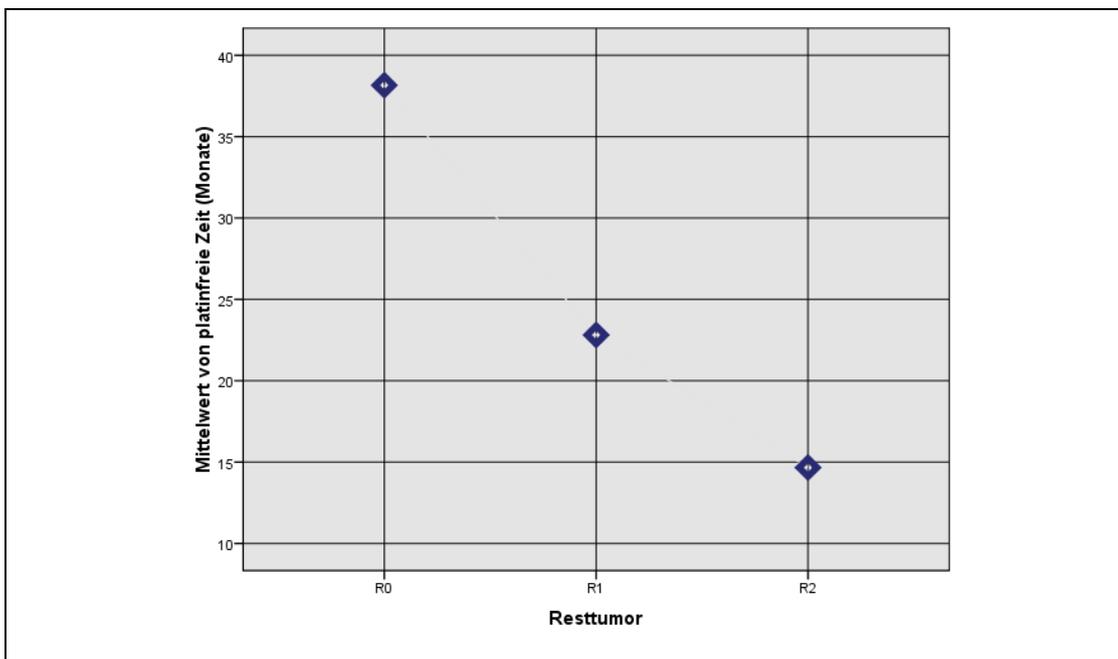


Abb. 9: platinfreies Intervall und Tumorrest bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 129 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 52)]

Die Tumordifferenzierung hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das platinfreie Intervall ($p < 0,001$). Das längste mittlere platinfreie Intervall hatte hier die Gruppe der Frauen mit einem gut differenzierten Karzinom (G1) von 77,8 Monaten. Die Patientinnen mit einem G2 und G3 Tumor zeigten ein ähnliches mittleres platinfreies Überleben von 23,3 Monaten (G2) und 26,1 Monaten (G3) (Abb. 10).

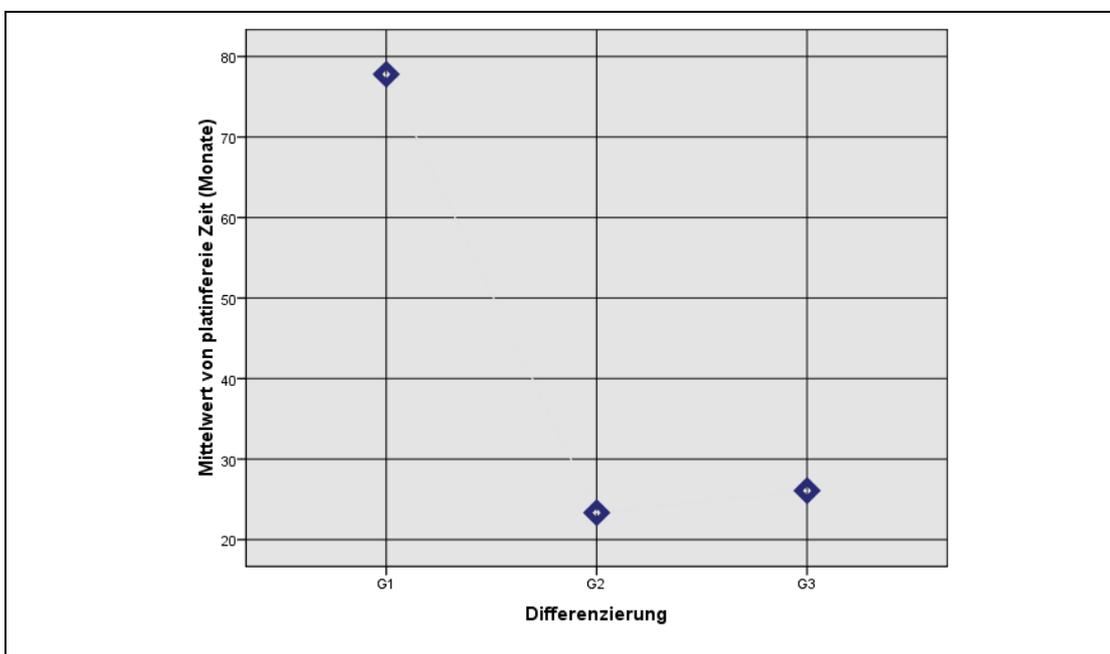


Abb. 10: Differenzierung und platinfreies Intervall bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 130 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 51)]

Der Vergleich von Carboplatin Monotherapie vs. Carboplatin Kombinationstherapie vs. Cisplatin Monotherapie vs. Cisplatin Kombinationstherapie in Bezug auf das platinfreie Intervall zeigte keinen Vorteil für eine der beiden Gruppen ($p = 0,225$).

Auch zwischen den mittleren platinfreien Intervallen und der Wahl von Platin Monotherapie oder Platin Kombinationstherapie fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,169$).

Ebenso konnte kein Unterschied im mittleren platinfreien Intervall zwischen der Verwendung von Cisplatin oder Carboplatin bewiesen werden ($p = 0,123$).

4.2. Überlebenszeitanalysen

Das untersuchte Kollektiv wurde bis zum 31.12.2008 nachverfolgt. Die Überlebenszeit bezieht sich hierbei auf den Zeitraum von Diagnosestellung (histologische Sicherung durch OP) bis zum Versterben der Patientin bzw. dem Ende des Beobachtungszeitraumes.

Nach zwei Jahren lebten noch 69,06 Prozent der Patientinnen, nach fünf Jahren noch 54,86 Prozent (Abb. 11).

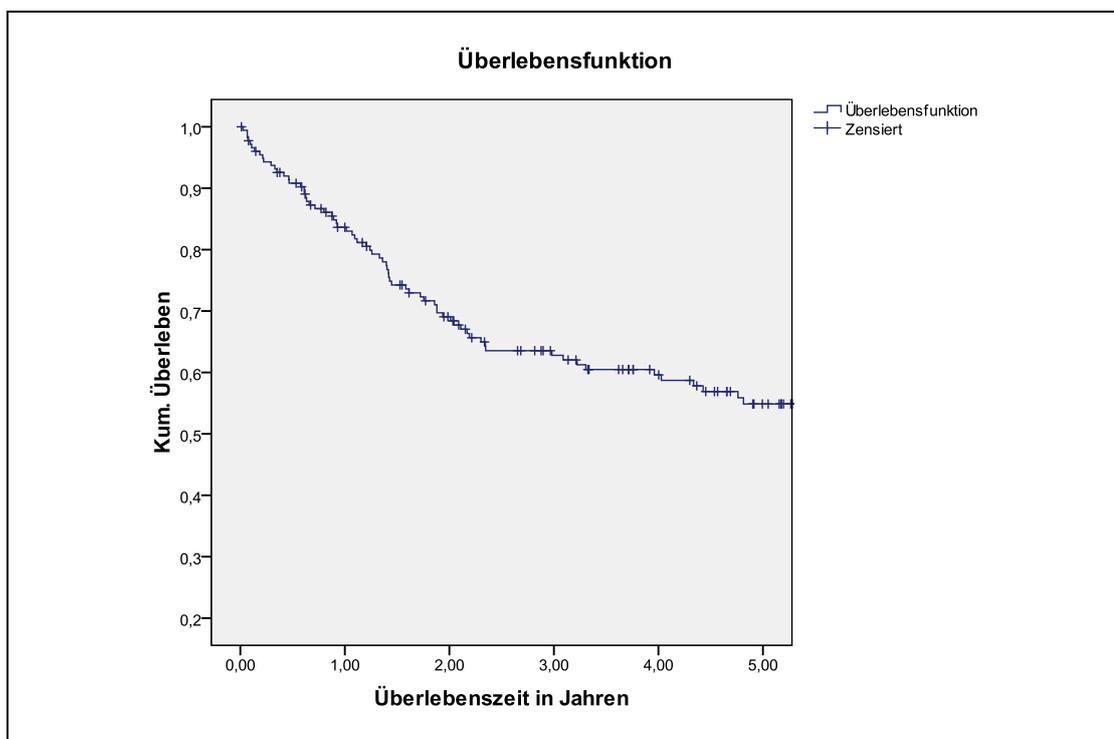


Abb. 11: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg /Saar, 1996-2006, n=181

4.2.1 Alter

Das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatte keinen statistisch signifikante Einfluss auf das Überleben ($p=0,531$) (Tab. 29).

Alter in Jahren	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)	mittleres Überleben (in Jahren)
<30	3	66,67	66,67	5,99
31-40	12	81,82	70,13	5,39
41-50	29	74,18	69,81	8,42
51-60	35	69,18	61,77	7,09
61-70	56	70,30	46,56	4,69
71-80	39	59,96	41,80	4,19
> 80	7	68,57	68,57	4,91

Tab. 29: Alter und Überlebenszeiten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg /Saar, 1996 – 2006, n=181

4.2.2 Anamnestische Daten

Symptome

Frauen, die bei Diagnosestellung über Symptome klagten, zeigten ein statistisch signifikantes kürzeres Überleben, als solche die keine Beschwerden angaben ($p=0,023$).

Nach zwei Jahren lebten in der Gruppe der symptomlosen Frauen noch 85,1 Prozent, in der Gruppe der Frauen mit Symptomen nur noch 63,3 Prozent. Nach fünf Jahren waren es in der ersten Gruppe noch 69,6 Prozent und in der zweiten Gruppe lediglich 49,6 Prozent (Abb. 12).

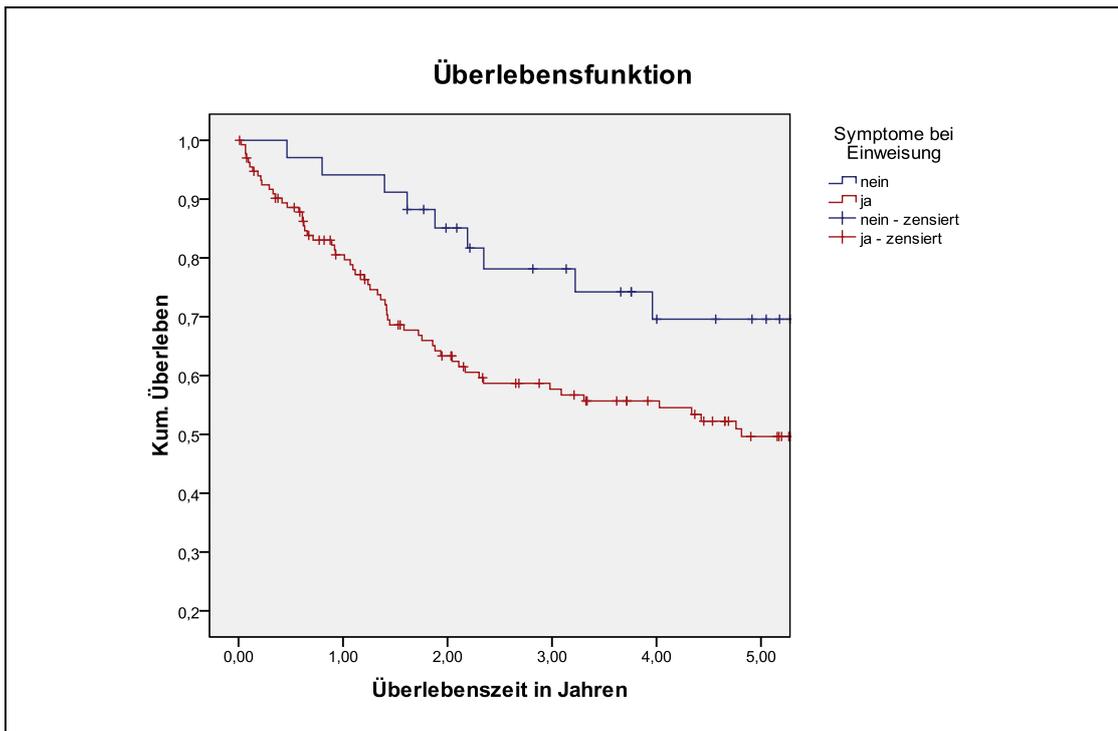


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom bezogen auf das Vorhandensein von Symptomen, Universitätsfrauenklinik Homburg /Saar, 1996 – 2006, n= 172 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=9)]

Menopausenstatus bei Diagnosestellung

Ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Menopausenstatus und dem Überleben konnte nicht aufgezeigt werden ($p= 0,126$) (Tab. 30).

Menopausenstatus	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Prämenopausal	30	81,99	73,36
Perimenopausal	9	66,67	66,67
Postmenopausal	142	66,33	49,75

Tab. 30: Menopausenstatus und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=181

Body-Mass-Index (BMI)

Eine bei Diagnosestellung bestehende Unter- oder Übergewichtigkeit der Patientinnen hatte keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf des Gesamtüberleben ($p=0,977$) (Tab. 31).

Hormonersatztherapie	Anzahl (n)	2-jahres Überleben (in %)	5-jahres Überleben (in %)
Untergewicht	14	63,94	47,95
Normalgewicht	83	67,38	52,93
Präadipositas	48	68,56	55,64
Adipositas Grad I	21	75,56	45,79
Adipositas Grad II	5	60,00	60,00
Adipositas Grad III	2	100,00	0,00

Tab. 31: BMI und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg /Saar, 1996 – 2006, n= 173 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 8)]

Nikotin

Nikotinabusus hatte keinen Einfluss auf das Überleben ($p=0,141$) (Tab. 32).

Nikotin	Anzahl (n)	2-jahres Überleben (in %)	5-jahres Überleben (in %)
Nein	130	64,11	47,66
Ja	39	78,70	69,80

Tab. 32: Nikotin und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 1169 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 12)]

Gravidät, Parität

Für Nulligravidae und Nulliparae konnte kein statistisch signifikant schlechteres Überleben festgestellt werden als für Patientinnen die anamnestisch eine oder mehr Schwangerschaften/ Geburten angeben ($p= 0,384$) (vgl. Tab. 33 + 34).

Gravida	Anzahl (n)	2-jahres Überleben (in %)	5-jahres Überleben (in %)
0	29	64,51	52,78
I	47	73,72	56,48
II	50	66,34	58,20
III	29	73,66	51,92
IV	12	82,50	51,56
V	5	0,00	0,00
VI	3	66,67	0,00
VII	1	0,00	0,00

Tab. 33: Anzahl der Schwangerschaften und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 176$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n= 5$)]

Para	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
0	32	62,07	47,61
I	45	78,37	61,09
II	57	63,06	53,56
III	26	80,39	63,49
IV	4	100,00	50,00
V	6	40,00	0,00
VI	1	0,00	0,00
VII	1	0,00	0,00

Tab. 34: Anzahl der Geburten und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n=172$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n= 9$)]

Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese bezüglich gynäkologischer Malignome zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der hier betrachteten Patientinnen ($p<0,001$) (Tab. 35). Studienbedingt fanden sich Gruppen mit einer sehr geringen Fallzahl, weshalb die Signifikanz dieser Untersuchung nicht aussagekräftig ist. Der Nachweis, dass das

Gesamtüberleben durch eine positive Familienanamnese reduziert wurde, konnte hier nicht erbracht werden.

Familienanamnese	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Negativ	129	66,62	53,73
Positiv- Mutter	21	65,00	65,00
Positiv- Großmutter	2	100,00	0,00
Positiv- Tante	4	75,00	0,00
Positiv- Schwester	7	100,00	66,67
positiv-weiter entfernte Verwandte	1	0,00	0,00

Tab. 35: Familienanamnese und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 164 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=17)]

4.2.3 Präoperative Tumormarker

Als ein prognostisch schlechter Faktor auf die Überlebenszeit konnte ein pathologischer CA 125 nachgewiesen werden ($p=0,007$). Patientinnen mit präoperativ pathologischem CA 125 lebten signifikant kürzer.

Das 2- sowie das 5-Jahres-Überleben in der Gruppe der Frauen mit einem unauffälligem CA 125 lag bei 92,86 Prozent. Bei den Patientinnen mit einem pathologischen präoperativen CA 125 fand sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 63,95 Prozent und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,92 Prozent (Abb. 13).

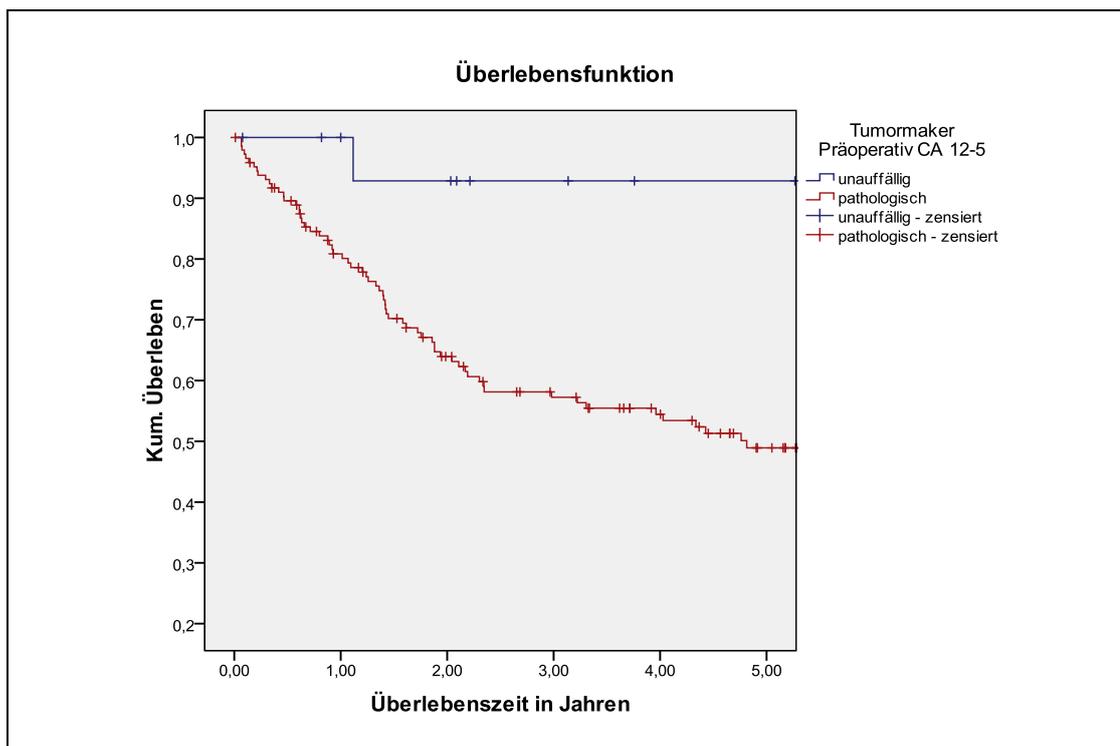


Abb. 13: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf den präoperativen CA 125, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n=167$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n=14$)]

Für das als Zweitmarker beim Ovarialkarzinom eingesetzte CA 72-4 ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit ermitteln ($p=0,245$) (Tab. 36).

präoperativ CA 72-4	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
unauffällig	56	74,29	61,30
pathologisch	84	100,57	47,03

Tab. 36: präoperativ CA 72-4 und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=140 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 41)]

Das ebenfalls als Zweitmarker eingesetzte CA 19-9 zeigte in den hier durchgeführten Untersuchungen ebenso keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen ($p=0,128$) (Tab. 37).

präoperativ CA 19-9	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
unauffällig	36	82,67	61,51
pathologisch	26	56,17	50,56

Tab. 37: präoperativ CA 19-9 und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=62 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 119)]

Patientinnen, welche präoperativ einen unauffälligen CEA aufwiesen, zeigten statistisch kein signifikant längeres Überleben als die Gruppe der Frauen mit pathologischen Werten ($p=0,071$) (Tab. 38).

präoperativ CEA	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
unauffällig	92	78,46	59,25
pathologisch	30	51,56	46,88

Tab. 38: präoperativ CA 19-9 und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=122 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 59)]

4.2.4 Operation

Operabilität

Die Verlängerung der Überlebenszeit durch einen operablen Ausgangsbefund konnte statistisch belegt werden ($p < 0,001$).

So betrug das 2-Jahres-Überleben des Kollektivs der operablen Fälle 74,99 Prozent, hingegen das der inoperablen Fälle 24,15 Prozent. Nach fünf Jahren lebten in der Gruppe der operablen Patientinnen noch 59,67 Prozent, in der Gruppe der inoperablen Frauen nur noch 18,11 Prozent. Das durchschnittliche Überleben lag bei den Frauen mit operablem Befund bei 8,4 Jahren, bei den inoperablen Befunden bei 1,6 Jahre (Abb.14).

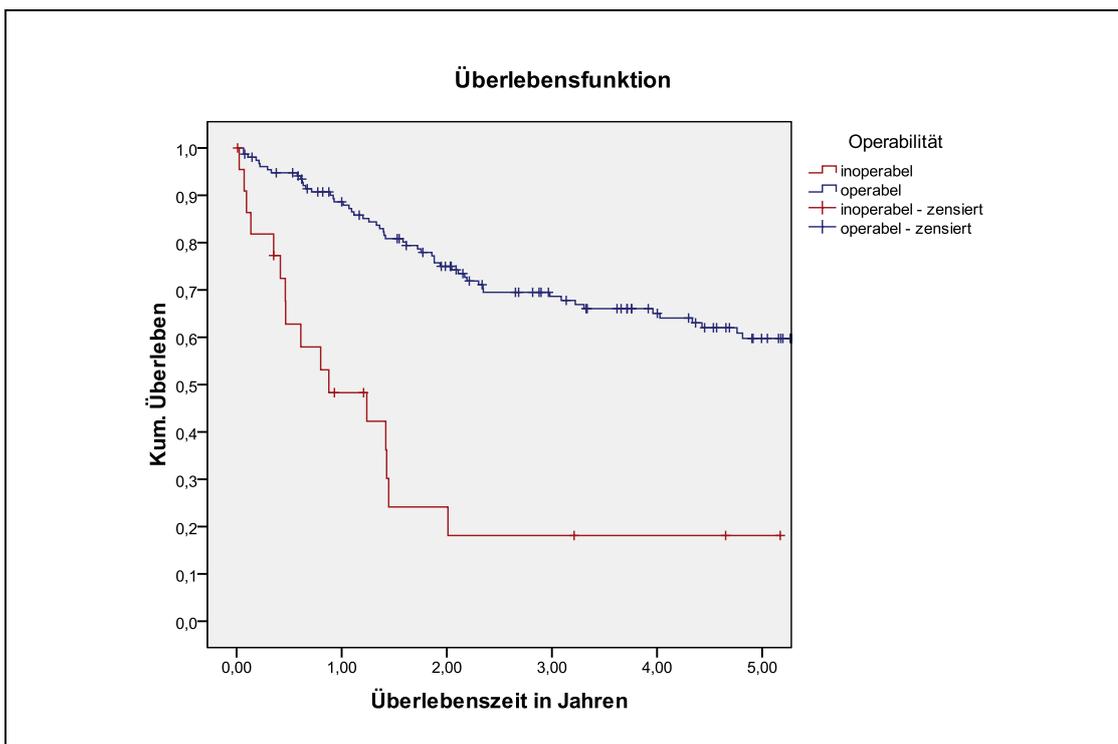


Abb. 14: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf die Operabilität des Tumors, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

Ein zweizeitiges operatives Vorgehen (Laparoskopie zur Diagnosesicherung und anschließende Laparotomie) hatte keinen Einfluss auf die Überlebenschance der Frauen ($p = 0,130$) (Tab.39), wobei die Gruppe des laparoskopisch operierten Patientinnen studienbedingt sehr klein ist.

Diagnose gesichert durch	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Laparoskopie	6	66,67	22,22
Laparotomie	172	69,84	56,44
Aszitespunktion	3	33,33	0,00

Tab. 39: Art der Diagnosesicherung und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=181

Ebenso war es für die Überlebenszeit unerheblich, ob die Diagnose zuvor auswärts gesichert wurde ($p=0,820$).

R-Situation

Der makroskopisch im Abdomen verbliebene Resttumor korreliert mit der Überlebenszeit der Patientinnen ($p<0,001$) (Abb. 15).

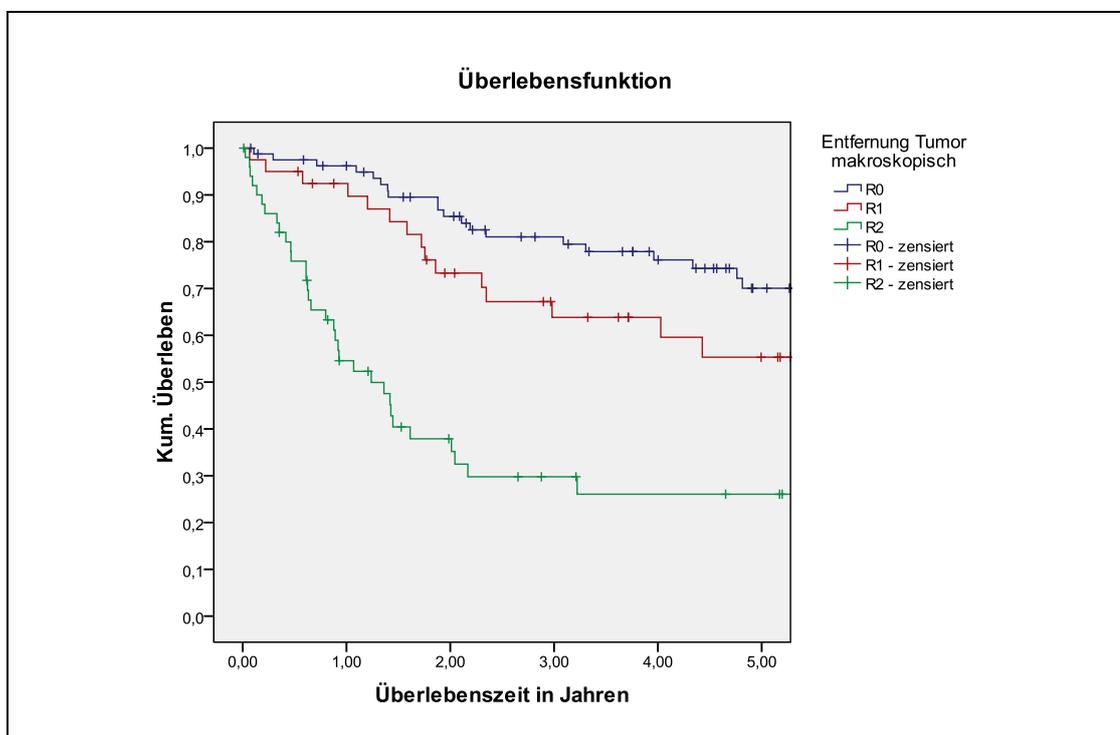


Abb. 15: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf den makroskopischen Resttumor, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 175 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 6)]

R-0 resezierte Frauen zeigten eine 2-Jahres-Überlebensrate von 85,41 Prozent, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70,06 Prozent. In der Gruppe der R-1 operierten Patientinnen fand sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 73,30 Prozent, eine 5-Jahres-Überlebensrate von 55,32 Prozent, im Gegensatz zu den R2-resezierten Frauen, welche eine 2-Jahres-Überlebensrate von 37,89 Prozent und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 26,05 Prozent aufweisen.

Somit nimmt die Überlebenszeit mit Zunahme des Resttumors in situ statistisch signifikant ab.

Spülzytologie

Patientinnen mit einer intraoperativ durchgeführten Spülzytologie, welche pathologische Zellen enthielt, zeigten ein statistisch signifikant kürzeres Überleben als solche mit negativer Spülzytologie ($p=0,001$) (Tab. 40).

Spülzytologie	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
keine pathologischen Zellen	56	90,17	71,57
pathologische Zellen	21	43,64	32,73

Tab. 40: Pathologie der Spülzytologie und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 77 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 104)]

Komplikationen

Intraoperative sowie postoperative Komplikationen zeigten keinen Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,210$) (Tab. 41).

postoperative Komplikationen	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Nein	154	69,23	55,64
ja	18	55,75	38,23

Tab. 41: postoperative Komplikationen und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 172 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 9)]

4.2.5 Tumorstadien

Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmendem Tumorstadium die durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit sowie das 2- und 5-Jahres-Überleben signifikant sanken ($p < 0,001$) (Abb. 16).

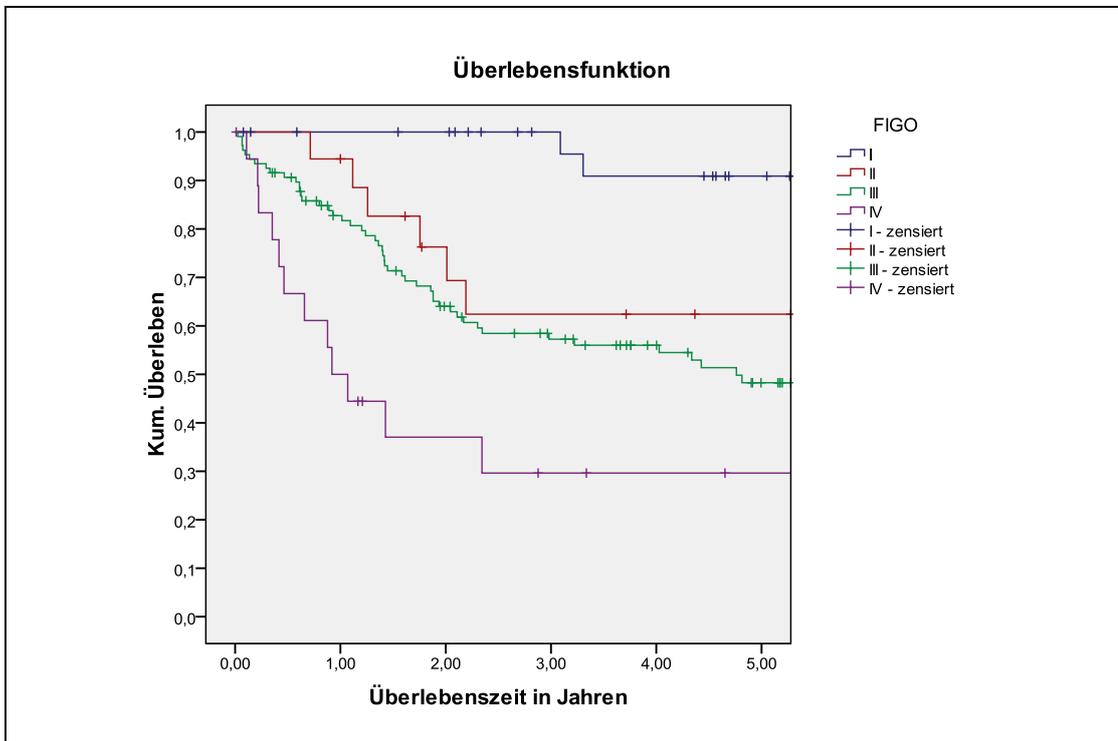


Abb. 16: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf das FIGO Stadium, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n = 181$

So lag die 2-Jahres-Überlebensrate in FIGO Stadium I noch bei 100 Prozent, in Stadium II bei 76,28 Prozent, in Stadium III nur noch bei 64,03 Prozent und in Stadium IV lediglich bei 37,04 Prozent.

5 Jahre nach Diagnosestellung lebten in Stadium I noch 90,91 Prozent, in Stadium II 62,41 Prozent, in Stadium III 48,27 Prozent und in Stadium IV nur noch 29,63 Prozent der Patientinnen.

Die Lymphknotenmetastasierung führte zu einem statistisch signifikantem Sinken der Überlebenszeit ($p = 0,023$), wobei die Anzahl der befallenen Lymphknoten keinen Einfluss auf das Überleben zeigte ($p = 0,256$). Das 2-Jahres-Überleben der Frauen mit tumorfreien

Lymphknoten lag bei 82,35 Prozent, das 5-Jahres-Überleben bei 60,62 Prozent. Patientinnen mit befallenen Lymphknoten zeigten nach zwei Jahren eine Überlebensrate von lediglich 67,43 Prozent und nach fünf Jahren von 54,79 Prozent (Abb. 17).

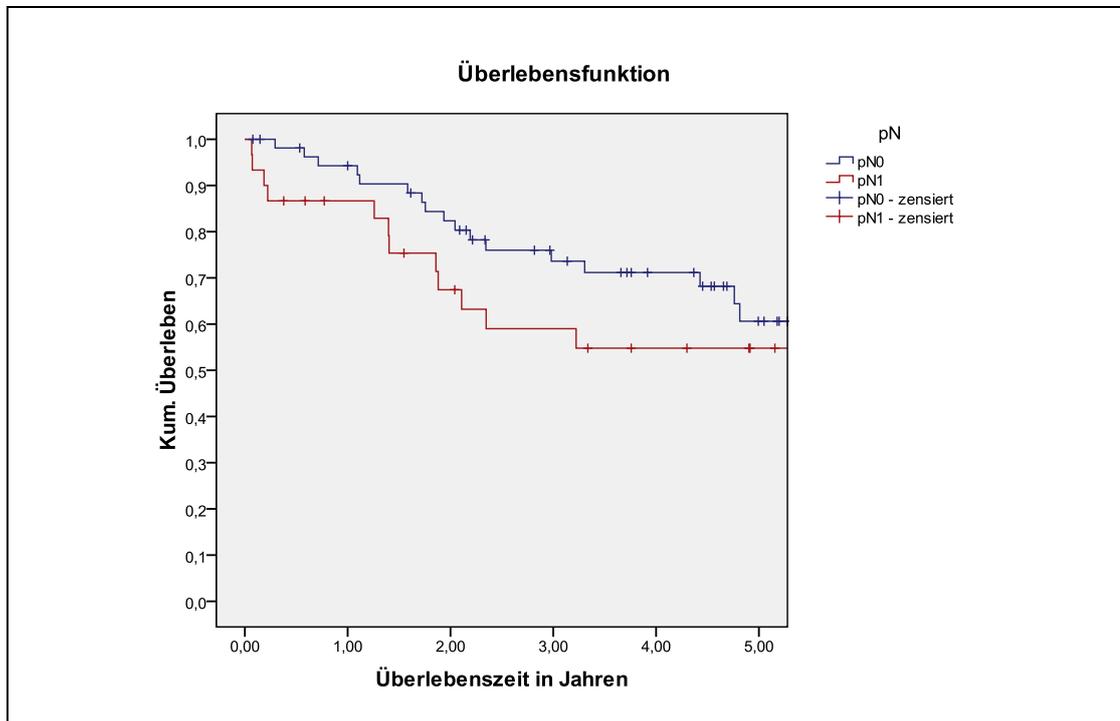


Abb. 17: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf den Lymphknotenstatus, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=87 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n=94)]

Patientinnen, bei denen ein so weit fortgeschrittener Befund festgestellt wurde, dass bereits Metastasen bestanden (entspricht FIGO Stadium IV), zeigten ebenfalls ein signifikant kürzeres Überleben als solche, bei denen noch keine Metastasierung nachzuweisen war ($p=0,001$) (Abb. 18).

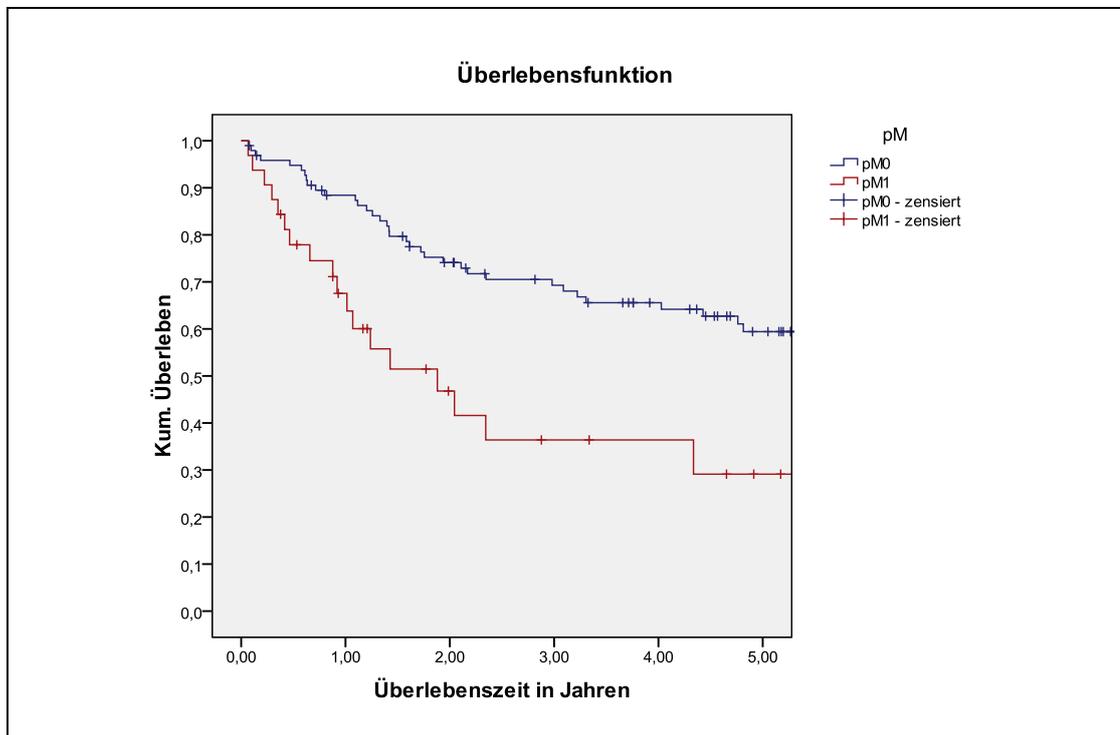


Abb. 18: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse beim Ovarialkarzinom in Bezug auf das pM- Stadium, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

Aszites

Maligner Aszites reduziert die Überlebenszeit ($p < 0,001$). Es zeigten sich annähernd identische Überlebensraten der Patientinnen ohne Aszites und derer mit mikroskopisch tumorfreiem Aszites. So konnte in der Gruppe aszitesfreier Frauen ein 2-Jahres-Überleben von 82,1 Prozent und ein 5-Jahres-Überleben von 66,4 Prozent eruiert werden. War der gewonnene Aszites tumorfrei, so lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei 82,5 Prozent, das 5-Jahres-Überleben bei 73,4 Prozent. Tumorzellen im Bauchwasser minimierten die 2-Jahres-Überlebensrate auf 49,4 Prozent und die 5-Jahres-Überlebensrate auf 33,1 Prozent (Abb. 19).

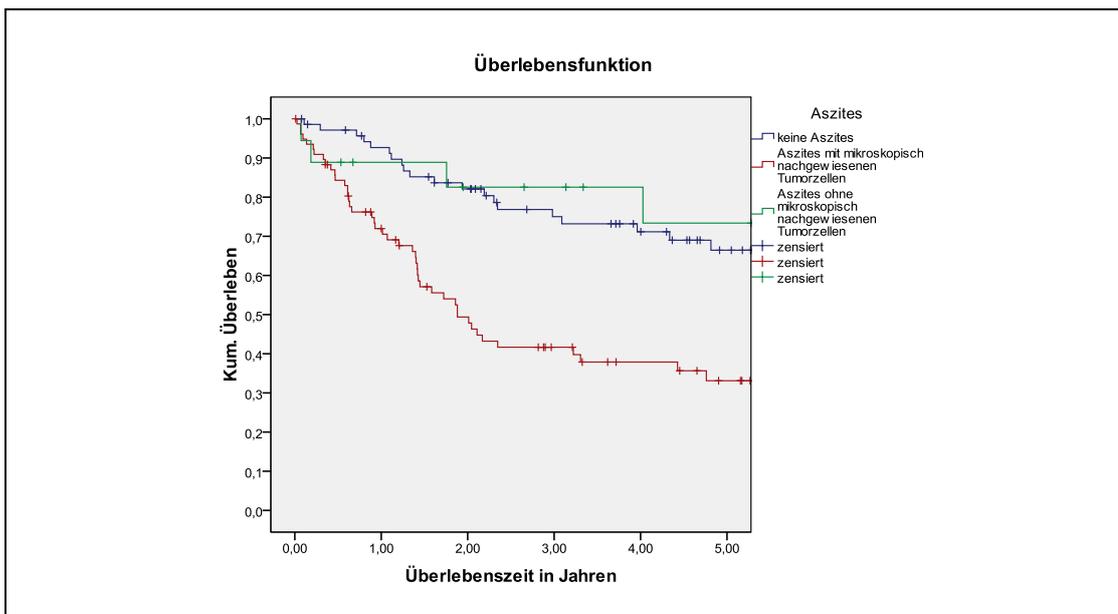


Abb. 19: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf Aszites, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n = 167$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n = 14$)]

4.2.6. Histologie

Der histologische Typ des Karzinoms hatte keinerlei statistischen Einfluss auf das Überleben ($p=0,853$) (Tab. 42).

Histologie	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Serös	131	68,62	52,82
muzinös	14	69,64	60,94
endometroid	17	75,49	68,63
klarzellig	5	75,00	75,00
undifferenziert, unklassifiziert	11	64,62	44,31
gemischt epithelial	1	100,00	0,00
transitionalzellig	2	0,00	0,00

Tab. 42: Tumorphistologie und Überleben, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=181

4.2.7. Differenzierung (Grading)

Die Differenzierung korrelierte mit dem Überleben ($p=0,041$). Je undifferenzierter das Karzinom, desto geringer die Überlebenszeit.

So fanden wir in der Gruppe der G1 differenzierten Karzinome eine 2- und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 100 Prozent. In der Gruppe der G2 differenzierten Karzinome lebten nach zwei Jahren noch 74,71 Prozent und nach fünf Jahren noch 58,02 Prozent der Frauen. Bei den undifferenzierten Karzinomen (G3) lebten nach zwei Jahren 62,76 Prozent und nach fünf Jahren noch 47,61 Prozent der Patientinnen (Abb. 20).

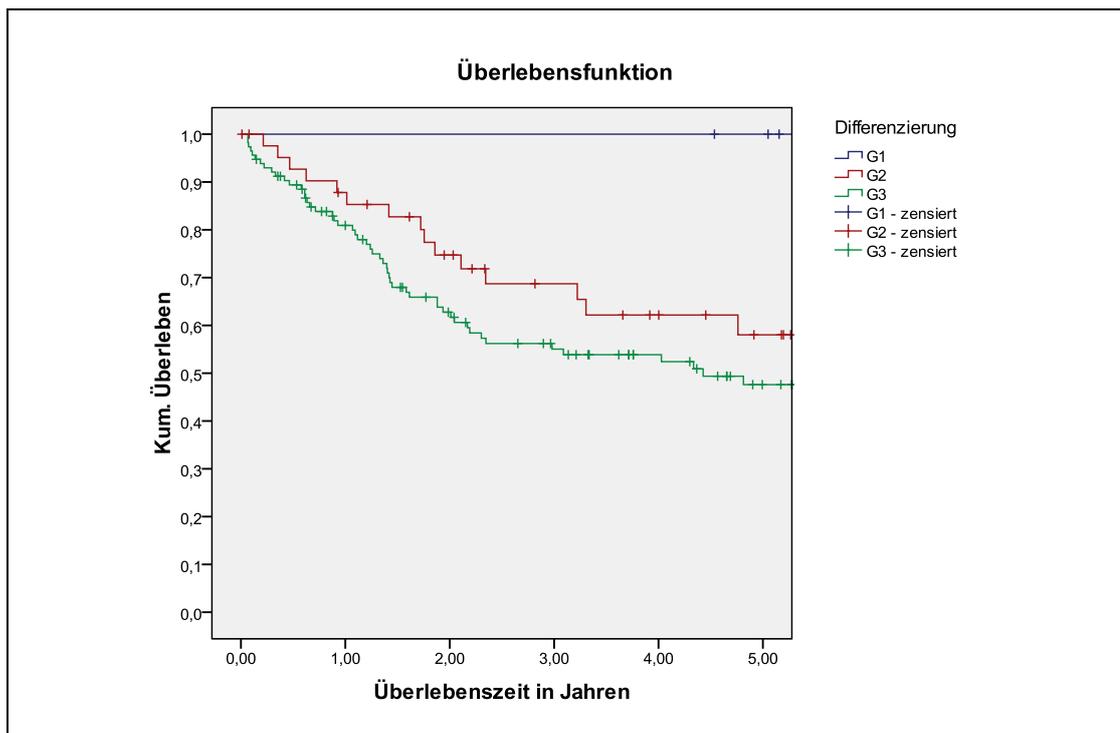


Abb. 20: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf die histologische Differenzierung des Karzinoms, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n=173 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 8)]

4.2.8 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation, bezogen auf den Ausgangsort des Tumors, zeigt keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit ($p=0,138$) (Tab. 43).

Tumorlokalisation	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Rechtes Ovar	33	73,70	59,01
Linkes Ovar	37	88,89	71,44
Beide Ovarien	74	60,04	51,13

Tab. 43: Tumorlokalisation und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 144 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 37)]

4.2.9 Therapie

Die Einschlusskriterien dieser Untersuchung waren die operative Therapie und Weiterbehandlung in der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar. Daher kann in dieser Untersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeit bezüglich der unterschiedlichen Therapien gezeigt werden ($p=0,076$). Die Gruppe der Patientinnen ohne Chemotherapie ist in ihrer Fallzahl zu gering, um daraus Rückschlüsse ziehen zu können. (Tab. 44).

adjuvante Therapie	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
alleinige Operation	20	61,88	61,88
Operation + Chemotherapie	159	70,18	54,17
Operation + Radiatio	2	0,00	0,00

Tab. 44: adjuvante Therapie und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

4.2.10 First-line Chemotherapie

Nach Gliederung der Chemotherapiearten unter verschiedenen Gesichtspunkten konnte für keine der angewendeten Kombinationen ein statistisch signifikanter Unterschied auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden (Tab. 45 + 46 + 47).

Chemotherapie	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)	Max. Überleben (in Jahren)
Carboplatin Monotherapie	6	50,00	25,00	3,6
Carboplatin Kombinationstherapie	82	71,63	52,55	9,2
Cisplatin Monotherapie	1	100	0,00	4,2
Cisplatin Kombinationstherapie	62	65,88	53,03	> 10
platinfreie Chemotherapie	8	75,00	12,50	9,7

Tab. 45: First-line Chemotherapie (Carboplatin Monotherapie vs. Carboplatin Kombinationstherapie vs. Cisplatin Monotherapie vs. Cisplatin Kombinationstherapie vs. platinfreie Chemotherapie) und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, $p= 0,226$, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 159 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie (n= 22)]

Chemotherapie	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)	Max. Überleben (in Jahren)	Mittleres Überleben (in Jahren)
Carboplatinhaltige Chemotherapie	88	70,84	51,97	9,2	5,8
Cisplatinhaltige Chemotherapie	63	66,48	53,82	> 10	6,9
platinfreie Chemotherapie	8	75,00	12,50	9,7	7,8

Tab. 46: First-line Chemotherapie (carboplatinhaltige Chemotherapie vs. cisplatinhaltige Chemotherapie vs. platinfreie Chemotherapie) und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, $p=0,835$, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 159$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie ($n= 22$)]

Chemotherapie	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)	Max. Überleben (in Jahren)	Mittleres Überleben (in Jahren)
Platin-Mono- Therapie	7	57,14	38,10	4,2	2,5
Platin- Kombinations- Therapie	144	69,10	53,27	> 10	7,1
platinfreie Chemotherapie	8	75,00	12,50	9,7	7,8

Tab. 47: First-line Chemotherapie (Platin-Monotherapie vs. Platin- Kombinationstherapie vs. platinfreie Chemotherapie) und Überleben beim Ovarialkarzinom, $p=0,236$, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 159$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie ($n= 22$)]

Die Teilnahme an einer Studie (AGO-OVAR-7-Studie; AGO-OVAR-9-Studie; n=16) zur Therapie des Ovarialkarzinoms verbesserte das Gesamtüberleben nicht ($p=0,368$) (Abb. 21).

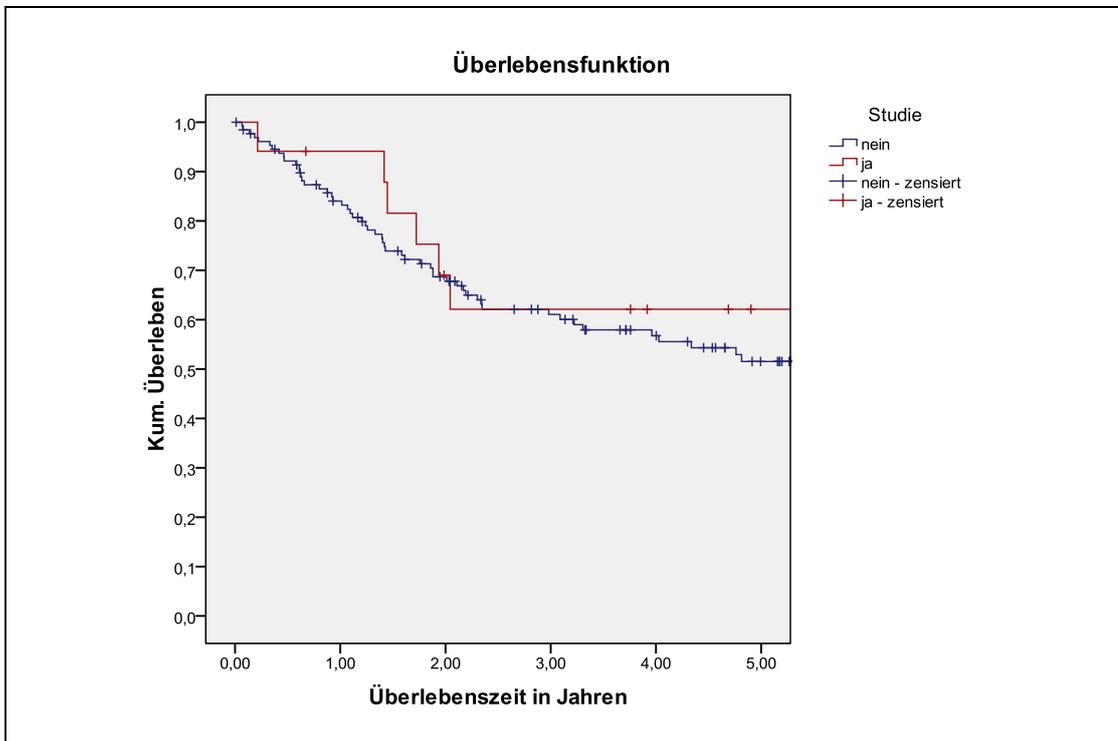


Abb. 21: Teilnahme an einer Studie und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 159 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Chemotherapie (n=22)]

Für die Anzahl der Zyklen konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit der Frauen gezeigt werden ($p=0,023$) (Abb. 22).

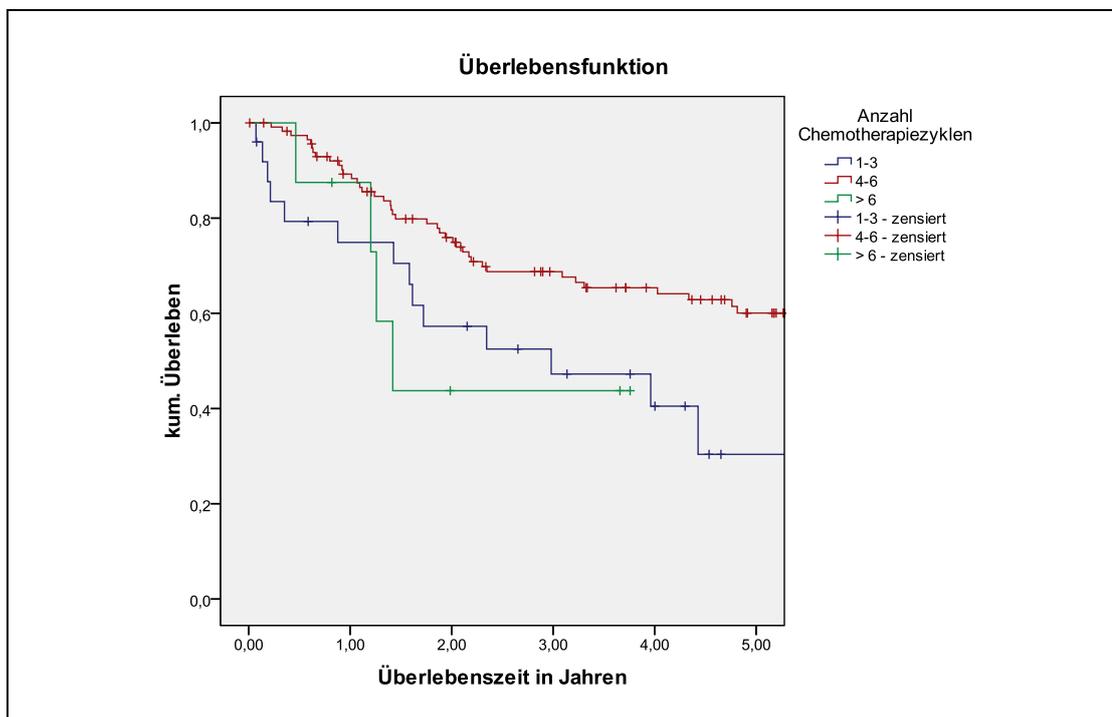


Abb. 22: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse beim Ovarialkarzinom in Bezug auf die Anzahl der Chemotherapiezyklen, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n= 150$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n= 31$)]

Hier lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei den Patientinnen mit ein bis drei Zyklen bei 57,3 Prozent, bei den Frauen mit vier bis sechs Zyklen bei 75,9 Prozent und bei den Frauen mit mehr als sechs Zyklen First-line Chemotherapie bei 43,8 Prozent. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patientinnen mit ein bis drei Zyklen fand sich bei 30,4 Prozent, bei vier bis sechs Zyklen bei 60,1 Prozent und bei über sechs Zyklen bei null Prozent. Wobei die Entscheidung über die Anzahl der Zyklen, die behandelnden Ärzte anhand des Allgemeinzustandes der Patientinnen, Nebenwirkungen der Therapie und Tumorprogress trafen.

Somit hatte in der vorliegenden Untersuchung die Gruppe der Frauen mit vier bis sechs Zyklen Chemotherapie die günstigste Prognose. Die Gruppe der Patientinnen mit mehr als

sechs Zyklen beinhaltet jedoch nur acht Patientinnen, also eine deutlich kleiner Anzahl als in den übrigen Gruppen, was eine Vergleichbarkeit schwierig macht (vgl.Tab.48).

Zyklen	Anzahl (n)	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
1-3	25	57,3%	30,4%
4-6	117	75,9%	60,1%
>6	8	43,8%	0 %

Tab. 48: Überlebensraten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf die Anzahl der Chemotherapiezyklen, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 150 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 31)]

4.2.11 Rezidiv

Es wurde zwischen Frührezidiven (innerhalb von 12 Monaten postoperativ) und Spätrezidiven (Wiederauftreten der Erkrankung später als 12 Monate nach der Operation) unterschieden.

Frauen, die ein Frührezidiv erlitten, lebten signifikant kürzer als Patientinnen mit einem Spätrezidiv ($p < 0,001$). Trat bei Frauen innerhalb der ersten zwölf Monate postoperativ die Erkrankung erneut auf, so lebten nach zwei Jahren 46,3 Prozent und nach fünf Jahren 14,8 Prozent. Lag ein Spätrezidiv vor, so zeigte sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 88,6 Prozent und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70,3 Prozent (Abb. 23).

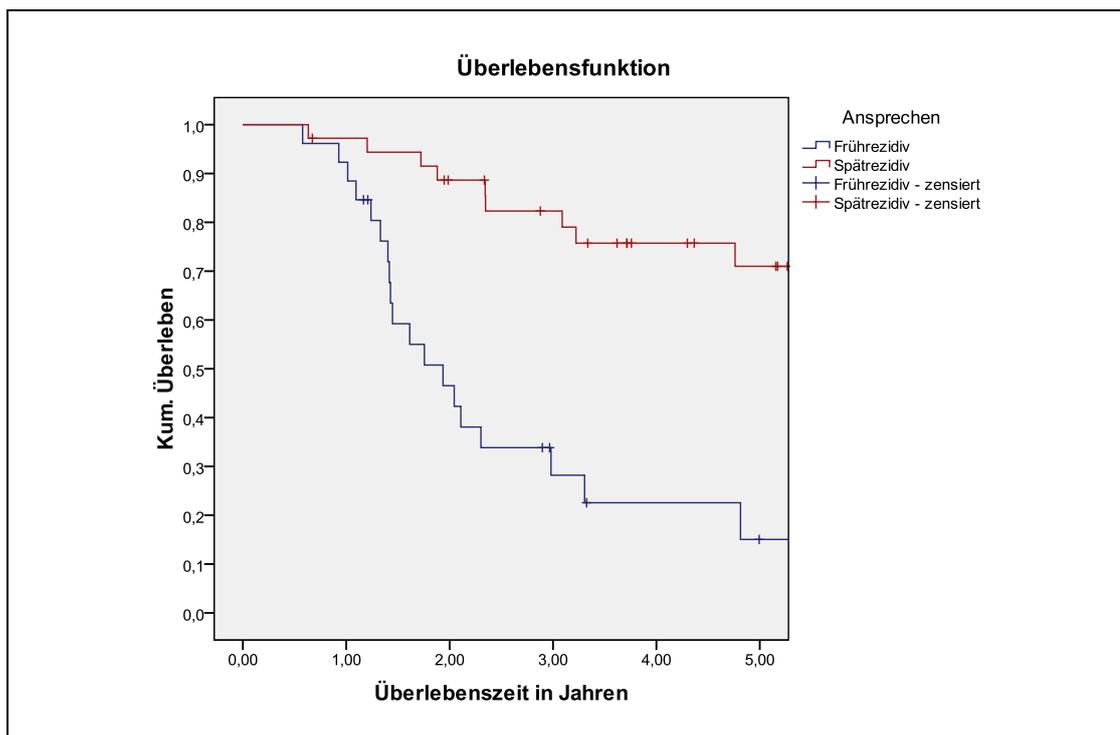


Abb. 23: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf das Ansprechen auf die adjuvante Therapie und Überlebenszeit beim Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, $n=61$ [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben ($n= 120$)]

Patientinnen mit einem Rezidiv zeigten ein signifikant kürzeres Überleben als solche, die erkrankungsfrei blieben ($p < 0,001$). In der Gruppe der Frauen, die kein Rezidiv erlitten, lagen das 2-Jahres-Überleben sowie das 5-Jahres-Überleben bei 100 Prozent. Die Patientinnen,

bei denen ein Rezidiv festgestellt wurde, betrug die 2-Jahresüberlebensrate bei 50,31 Prozent und das 5-Jahres-Überleben lag bei 28,53 Prozent (Tab. 49).

Rezidiv	2-Jahres-Überleben	5-Jahres-Überleben
ja	50,3%	28,5%
nein	100 %	100%

Tab. 49: Überlebenszeitanalyse bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 181

Ein signifikant kürzeres Überleben zeigten die Frauen, bei denen sich ein Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach der letzten Platingabe manifestierte (platinresistent). Patientinnen, bei denen ein platinempfindlicher Tumor vorlag (Auftreten des Rezidivs erst nach mehr als sechs Monaten nach letzter Platingabe), zeigten ein signifikant längeres Überleben ($p < 0,001$) (Tab.50).

Platinresistenz des Karzinoms	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
platinresistent	34	21,6	0,0
platinempfindlich	95	85,0	68,7

Tab. 50: Platinresistenz und Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 129 [ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Angaben (n= 52)]

Die Therapie des Rezidivs konnte in eine alleinige operative Therapie, alleinige Chemotherapie, Operation und Chemotherapie sowie Operation und Radiotherapie unterschieden werden. Die Überlegenheit einer Kombination von Operation und Chemotherapie gegenüber den anderen genannten Therapiestrategien ließ sich statistisch signifikant nachweisen ($p < 0,001$) (vgl. Tab. 51).

Therapie des Rezidivs	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)
Operation	2	0	0
Chemotherapie	17	41,2	22,9
Operation + Chemotherapie	40	87,2	59,6
Operation + Radiotherapie	2	50,0	0

Tab. 51: Therapie des Rezidivs und Überlebensraten beim Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 61[ohne Berücksichtigung der Fälle ohne Rezidiv und fehlenden Angaben (n = 120)]

Krankheitsfreies Überleben

Das krankheitsfreie Überleben wurde definiert als das Zeitintervall bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes der Patientin.

Das mittlere krankheitsfreie Überleben im hier untersuchten Kollektiv lag bei 3,11 Jahren. Nach zwei Jahren waren noch 55,4 Prozent, nach fünf Jahren noch 23,4 Prozent der Patientinnen krankheitsfrei.

Eine statistisch signifikanter Einfluss war auch hier bei Diagnosestellung bestehende Symptomatik ($p=0,002$). Die Frauen, welche unter Beschwerden litten, zeigten ein kürzeres krankheitsfreies Überleben. Von den symptomfreien Frauen blieben nach zwei Jahren 76,2 Prozent und nach fünf Jahren 58,3 Prozent krankheitsfrei. Bei präoperativ bestehender Symptomatik blieben nach zwei Jahren lediglich 42,5 Prozent und nach fünf Jahren 31,8 Prozent gesund.

Wie bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens zeigte sich ebenso bei der krankheitsfreien Überlebenszeit die Größe des intrabdominellen Resttumors nach einer Operation als signifikanter Einflussfaktor ($p<0,001$). Mit zunehmendem Resttumor verkürzte sich das krankheitsfreie Überleben und es kam signifikant häufiger zu einem Rezidiv.

Der Ausgangsort der bösartigen Geschwulst hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben der Frauen ($p=0,003$) (Tab. 52).

Lokalisation	Anzahl (n)	2-Jahres Überleben (in %)	5-Jahres Überleben (in %)	Max. Überleben (in Jahren)	Mittleres Überleben (in Jahren)
rechtes Ovar	32	69,91	52,23	9,57	3,6
linkes Ovar	37	79,41	56,11	> 10	3,4
beide Ovarien	75	37,38	28,88	9,72	2,2

Tab. 52: Lokalisation des Primärtumors und krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006, n= 144

So fand sich bei den Frauen mit Tumoren in beiden Adnexen ein signifikant kürzeres krankheitsfreies Überleben.

4.2.12 COX-Regressionsanalyse

Als statistisch signifikante Faktoren bezogen auf das *Gesamtüberleben* zeigten sich folgende Faktoren (vgl. Tab. 53):

statistisch signifikante Verkürzung des Gesamtüberlebens	p-Wert	nicht signifikant
Symptome bei Diagnosestellung	p= 0,023	Alter
Erhöhter CA 125 (präoperativ)	p=0,007	Menopausenstatus
Operabilität	p<0,001	Body-Mass-Index (BMI)
R1/R2-Situation (mit zunehmendem Resttumor)	p<0,001	Nikotinabusus
Spülzytologie positiv	p=0,001	Gravidität/Parität
Tumorstadium	p<0,001	CA 72-4 (präoperativ)
Lymphknotenmetastasen nachgewiesen	p=0,023	CA 19-9 (präoperativ)
Fernmetastasen nachgewiesen	p=0,001	CEA (präoperativ)
maligner Aszites	p<0,001	zweizeitiges operative Vorgehen
Tumordifferenzierung mit abnehmender Differenzierung	p=0,041	Ort der Diagnosestellung
Chemotherapiezyklen (wenn nicht 4-6 Zyklen eingehalten wurden)	p=0,023	Komplikationen (intra-/postoperativ)
Rezidivzeitpunkt (Aufreten eines Frührezidivs)	p<0,001	Anzahl der Lymphknotenmetastasen
Rezidiv (Aufreten eines Rezidivs)	p<0,001	Tumorhistologie
Rezidivtherapie (wenn nicht Operation + Chemotherapie)	p<0,001	Tumorlokalisation
Platinresistenz (Aufreten eines Rezidivs innerhalb von sechs Monaten nach letzter Platingabe = platinresistenter Tumor)	p<0,001	adjuvante Therapie
		Studienteilnahme
		Chemotherapie regime

Tab. 53: Statistisch signifikante Faktoren vs. nicht signifikante Faktoren für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006

Der Einfluss von erklärenden Variablen auf die *Gesamtüberlebenszeit* konnte mit Hilfe der COX-Regressionsanalyse ermittelt werden. So hatten, in Bezug auf das Überleben, die R-Situation (p=0,037), das Ansprechen auf die adjuvante Therapie (Früh-/ Spätrezidiv p<0,001) und die Therapie des Rezidivs (p<0,001) einen statistisch signifikanten und unabhängigen Einfluss.

In Bezug auf das *krankheitsfreie Überleben* zeigten sich folgende Faktoren als statistisch signifikant (vgl. Tab. 54):

statistisch signifikante Verkürzung des	p-Wert
Gesamtüberlebens	
Symptome vorhanden	p=0,002
R-Situation (mit zunehmendem Resttumor)	p<0,001
Tumorlokalisation (beidseitiger Adnexbefall)	p=0,003
Operabilität (wenn Tumor inoperabel)	p<0,001
Tumorstadium (mit zunehmendem Tumorstadium)	p=0,001

Tab. 54: Statistisch signifikante Faktoren vs. nicht signifikante Faktoren für das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar, 1996 – 2006

Bei Betrachtung der *krankheitsfreien Überlebenszeit* konnten die Familienanamnese (p=0,012), die Tumordifferenzierung (p=0,002), die Tumorlokalisation (p=0,014) und das FIGO Stadium (p=0,001) als unabhängiger Einflussfaktor festgestellt werden.

5. Diskussion

Die klinische Relevanz des Ovarialkarzinoms, insbesondere bezogen auf die hohe Mortalität, macht klinische Studien zu neuen Therapieansätzen und Therapiekontrolle notwendig.

In der vorliegenden Untersuchung wurde unter anderem die Überlebensrate, bezogen auf zwei und fünf Jahre, in dem Studienkollektiv untersucht. Mit 69,1 Prozent bzw. 54,8 Prozent entsprechen die Mortalitätsraten denen internationaler Studien. Chung et al. beschreiben in einer Untersuchung des Jahres 2007 eine 5-Jahres-Überlebensrate von 59,6 Prozent in Korea. Polverino et al. (2005) nennen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57,3 Prozent.

Verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wurde für Deutschland durch das Robert-Koch-Institut für das Ovarialkarzinom eine geringere 5-Jahres-Überlebensrate von 35-49 Prozent (Husmann et al. 2010) sowie durch das epidemiologische Krebsregister Saarland eine niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate von 46,1 Prozent (Krebsregister Saarland 2010) angegeben.

Alter

Die deskriptive Altersverteilung des Studienkollektivs in der vorliegenden Untersuchung entsprach der aus internationalen Studien. So fand sich ein vergleichbarer Anteil von Patientinnen (87,8 % vs. 90 % (Meerpohl 2006)) in der Altersgruppe der über 41-Jährigen.

Das mittlere Erkrankungsalter der im Untersuchungszeitraum behandelten Patientinnen aus dem Einzugsgebiet der Klinik Homburg/Saar lag bei 60,6 Jahren. Bundesweit betrug das Alter bei Diagnosestellung 68 Jahre (Husmann et al. 2010). Im internationalen Vergleich liegt das hier untersuchte Kollektiv im unteren Durchschnittsalter. Studien aus den USA, Niederlanden und Südafrika zeigten einen Mittelwert des Erkrankungsalters von 58 - 70 Jahren (Goodman & Howe 2003; Braem et al. 2010; Goff et al. 2000; Winter et al. 2008; Meerpohl 2006).

Im Hinblick auf den Krankheitsverlauf könnte das geringere Alter bei Diagnosestellung wegen der anzunehmenden geringeren Komorbiditäten mit einer besseren Prognose einhergehen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben. International finden sich widersprüchliche Ergebnisse. Kosary (1994) und Polverino et al. (2005) sprechen sich für einen Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben aus. Polverino findet ein signifikant längeres Überleben bei Frauen, die

zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 52 Jahre (65,1 %) alt waren, als bei den übrigen (51 %). Eine italienische Studie von Susini et al. (2007) findet keinen signifikanten Einfluss des Alters auf das Überleben.

Hormonelle Kontrazeption

Ein protektiver Effekt in Hinblick auf das Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben konnte im untersuchten Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Da sich die vorliegende Untersuchung auf bereits erkrankte Frauen bezieht, ist eine Aussage über die Auswirkungen auf das Krankheitsentstehen mit den erhobenen Daten nicht möglich.

Als protektive Faktoren einer malignen Erkrankung der Eierstöcke wurden die Einnahme oraler Kontrazeptiva, die Hysterektomie sowie höhere Parität identifiziert (Schouten et al. 2008; Goodman & Howe 2003; Amos & Struwing 1993; Villard-Mackintosh et al. 1989; Braem et al. 2010). In der Untersuchung von Braem et al. (2010) sank das Erkrankungsrisiko mit jeder Lebendgeburt um 10 Prozent ($p < 0,001$). Frauen, die orale Kontrazeptiva nutzen, hatten ein 30 Prozent geringeres Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, wobei das Risiko nach mindestens fünf Jahren Nutzung der oralen Kontrazeptiva signifikant sank. Für jedes Jahr Anovulation aufgrund einer Schwangerschaft fanden sich 10 Prozent Risikoreduktion, womit dieser Faktor den höchsten protektiven Einfluss auf die Karzinomentstehung hat (Braem et al. 2010). Somit haben kinderlose Frauen, welche zu keiner Zeit orale Antikonzeptiva nutzten, ein deutlich erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken (Trimble et al. 2007).

Hormonersatztherapie

Ein Zusammenhang von Hormonersatztherapie und dem Gesamtüberleben wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen.

Die Bedeutung von Hormonersatztherapie wird als Risikofaktor kontrovers diskutiert. So konnten Farquhar et al. (2009) und Neyes-E-Castro et al. (2007) keinen Einfluss auf die Ovarialkarzinomentstehung belegen (Farquhar et al. 2009; Neves-E-Castro 2007). Glud et al (2004) sowie Pearce et al. (2009) differenzieren bei der Hormonersatztherapie nach Östrogen und Progesteron und finden hierbei gleiche Ergebnisse: Eine alleinige Substitution von Östrogen führt zu einem signifikant höherem Risiko für die Ovarialkarzinomentstehung als die Kombination von Östrogen und Progesteron ($p = 0,004$) (Pearce et al. 2009). Ein wesentlicher Aspekt dabei ist die Menge an substituiertem Östrogen. Diese korreliert positiv mit dem Erkrankungsrisiko, wohingegen weder Menge noch Dauer der Progesteron-

Medikation einen Einfluss hat. Auch Hildebrand et al. (2010) bestätigt die Unbedenklichkeit von kombinierter Substitution (Östrogen+Progesteron) in Bezug auf das Ovarialkarzinom (Hildebrand et al. 2010). Morch et al. (2009) zeigten in einer Metaanalyse eine Erhöhung des relativen Risikos auf 1,24 bei vorangegangener Einnahme eines Hormonersatzpräparates. Der oben genannte Einfluss der Zusammensetzung der Hormonersatztherapie auf das Krankheitseintreten wurde bestätigt (Morch 2009).

Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI der Patientinnen im untersuchten Kollektiv lag bei 25,6 kg/m². In einer Niederländischen Studie zum Ovarialkarzinom aus dem Jahr 2010 wurde ein Mittelwert des BMI's von 25,2 kg/m² beschrieben (Braem et al. 2010). In Hinblick auf diesen Einflussfaktor entspricht das untersuchte Kollektiv dem der oben genannten Studie, was in Bezug auf die Überlebenszeitanalyse dieser Studie eine Vergleichbarkeit bedeutet.

Bränstedt et al. (2010) untersuchten in einer Studie den viel diskutierten Risikofaktor Adipositas, definiert durch den Body-Mass-Index (BMI), und konnte keinen Zusammenhang auf das Erkrankungsrisiko nachweisen. Weder die Größe noch das Gewicht, der Bauch- oder Hüftumfang zeigten einen Zusammenhang mit dem Risiko an einem epithelialen Ovarialkarzinom zu erkranken. Für die so genannte „WHR“ (Waist to Hip- Ratio), also dem Verhältnis von Bauch zu Hüftumfang, konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Erkrankungsrisiko gezeigt werden. Ein hoher WHR senkt das statistische Risiko an einem epithelalem Ovarialkarzinom zu erkranken (p=0,04).

Familienanamnese

In der vorliegenden Untersuchung wurde lediglich erfasst, ob eine familiäre Häufung vorlag. Dabei gaben 23,8 Prozent der Patientinnen gynäkologische Malignome (Ovarialkarzinom, Mammakarzinom) in der Familienanamnese an. Eine genetische Beratung wurde bei keiner Patientin durchgeführt.

Ein relevanter Aspekt für die Entstehung des Ovarialkarzinoms ist die Genetik, denn fünf bis zehn Prozent der Ovarialkarzinome kommen familiär gehäuft vor (Goodman & Howe 2003). Frauen, in deren Familien eines der genetischen vererbaren Ovarialkarzinom- Syndrome vorliegt, haben ein gesteigertes Erkrankungsrisiko (Baker & Piver 1994; Trimble et al. 2007). Die positive Familienanamnese ist einer der stärksten Risikofaktoren für diese maligne Erkrankung (Amos & Struwing 1993).

Symptome

Da aktuell noch keine Screeningmethode existiert, erfolgt die Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms häufig erst nach Symptombeginn. Auch im untersuchten Kollektiv stellte sich die Mehrzahl der Patientinnen mit Symptomen vor. 79,1 Prozent klagten über Beschwerden wie Obstipation, Miktionsbeschwerden, die Zunahme des Leibesumfanges, Druckgefühl im Bauch, auffällige Gewichtsabnahme in kurzer Zeit, Aszites und Schmerzen im Unterbauch. In Studien aus dem Jahre 2000 und 2007 werden ebenfalls diese unspezifischen Symptome als Beschwerdebild des Ovarialkarzinoms genannt (Goff et al. 2000; Aletti et al. 2007).

Der signifikante Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Symptomen und dem Tumorstadium konnte in der vorliegenden Untersuchung belegt werden ($p=0,029$).

Goff et al. (2000) beschreiben ebenso den statistisch hoch signifikanten Zusammenhang zwischen Symptomen und Tumorstadium ($p=0,001$) (Goff et al. 2000). Verglichen mit den Untersuchungsergebnissen von Goff et al. (2000) litten in der vorliegenden Untersuchung weniger Frauen unter Beschwerden (24, bzw. 38 % vs. 11 % im FIGO Stadium I/II und 20 bzw. 10 % vs. 3 % im FIGO-Stadium III/IV). In der Studie von Goff et al. (2000) führte die Befragung der Frauen mittels Fragebögen zu den oben genannten Ergebnissen. Hierbei gingen nur Fragebögen in die Beurteilung ein, welche durch die Patientinnen zurück gesendet wurden. Dies lässt die Vermutung zu, dass dies häufiger durch differenzierte und auf Ihre Krankheit sensibilisierte Patientinnen geschah. Weiterhin wurden die Patientinnen rückblickend zu den Symptomen befragt und hätten sie gegebenenfalls bei stationärer Aufnahme vor Diagnose nicht als Symptome beschrieben. Die Patientinnen in der vorliegenden Studie wurden präoperativ zu Ihren Symptomen befragt und waren noch nicht auf die krankheitsspezifischen Symptome sensibilisiert. Beide Studien zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Symptomen und Tumorstadium.

Der in der vorliegenden Studie festgestellte statistisch signifikante Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Symptomen und der Tumorphistologie ($p=0,019$) wurde in anderen Studien nicht untersucht. Daher ist eine vergleichende Aussage diesbezüglich nicht möglich.

Tumormarker

In der Untersuchung lag ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativ bestimmten Tumormarker und dem vorliegenden Tumorstadium vor ($p < 0,001$). Alle Patientinnen mit FIGO-Stadium IV wiesen einen pathologischen CA 125 auf. Bei lediglich 65,5 Prozent der Frauen in FIGO Stadium I fand sich ein pathologischer CA 125 Wert. Aletti

et al 2007 fanden gleiche Zusammenhänge mit 50 Prozent der Frauen in FIGO-Stadium I und erhöhtem CA 125. In der vorliegenden Untersuchung fand sich ein statistische signifikanter Zusammenhang zwischen dem präoperativ pathologischen Tumormarker CA 125 und dem Gesamtüberleben ($p=0,007$). Juretzka et al. (2007) zeigten in ihrer Untersuchung einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des CA125 nach Therapie und dem Gesamtüberleben ($p=0,0248$). Ebenso fanden Markman et al. (2006) ein statistisch signifikant höheres Rezidivrisiko bei Patientinnen mit pathologischem CA 125 ($p<0,001$).

neoadjuvante Chemotherapie

In der vorliegenden Untersuchung erhielten lediglich zehn Frauen (5,5%) eine neoadjuvante Chemotherapie, weshalb sich ein statistisch signifikanter Vorteil dieses Behandlungsregimes nicht nachweisen ließ. Einen Vorteil einer neoadjuvante Chemotherapie gegenüber der First-line Chemotherapie konnte auch in anderen Untersuchungen bisher nicht erbracht werden (Morrison et al. 2007). Einige Studien zeigen, dass nach der neoadjuvanten Chemotherapie eine bessere Tumorreduktion möglich ist, andere hingegen eine kürzere Überlebenszeit nach neoadjuvanter Chemotherapie (Schleucher et al. 2010; Kommission Ovar der AGO 2007). Zur Zeit fehlt das Wissen, welche Patientinnen von einer neoadjuvanten Chemotherapie profitieren und welche nicht (Kommission Ovar der AGO 2007).

Operation

International wird die Therapie des Ovarialkarzinoms mit einer optimalen zytoreduktiven Chirurgie, gefolgt von einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie beschrieben (Aletti et al. 2007; Trimble et al. 2007; Friedlander et al. 2007; Kommission Ovar der AGO 2007; Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Einigkeit besteht ebenso darüber, dass die optimale zytoreduktive Chirurgie die Längslaparotomie, die Evaluation aller peritonealen Oberflächen, Spülung des Bauchraumes inklusive Entnahme einer Spülzytologie, infragastrische Omentektomie, Exzision aller suspekten Befunde, Biopsien des Peritoneums, totale abdominale Hysterektomie, bilaterale Salpingoophorektomie und die Appendektomie beinhaltet (Aletti et al. 2007; Kommission Ovar der AGO 2007; Leitlinienprogramm Onkologie 2013; Morrison et al. 2007; Schmalfeldt et al. 2006). Dies wurde bei 87,8 Prozent der Patientinnen des untersuchten Kollektivs durchgeführt. Bei einem unilateralem

Frühstadium des Karzinoms FIGO I ist eine fertilitätserhaltende Operation möglich (Leitlinienprogramm Onkologie 2013).

Lymphonodektomie

Die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ist ein viel diskutierter operativer Aspekt. In unserer Untersuchungsgruppe war bei 48 Prozent eine Lymphonodektomie durchgeführt worden. Die übrigen 52 Prozent beinhalten auch Patientinnen, bei denen eine Lymphknotenmetastasierung retrospektiv nicht nachvollziehbar blieb. 30,9 Prozent der Patientinnen wiesen keine metastasenhaltigen Lymphknoten auf. Bei 17,1 Prozent der Frauen gelang der Nachweis des lymphonodalen Befalles.

Schmalfeldt et al. (2006) beschreiben gerade in frühen Tumorstadien einen lymphonodalen Befall in einem Drittel der Fälle. Im Stadium Ia finden sich bei 13 Prozent der Patientinnen Lymphknotenmetastasen, in Stadium Ib bei 33 Prozent und in Stadium Ic in 38 Prozent der Fälle Metastasen in Lymphknoten. In der Mehrzahl der Fälle sind die paraaortalen Lymphknoten befallen (75%). Lediglich bei 10 Prozent finden sich ausschließlich pelvine Lymphknotenmetastasen. Bei weiteren 15 Prozent liegt eine Metastasierung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten vor (Schmalfeldt et al. 2006).

Eine Lymphknotenmetastasierung führte in der vorliegenden Untersuchung zu einem statistisch signifikantem Sinken der Überlebenszeit ($p=0,023$), von 60,62 (5-Jahres-Überleben bei pN0) auf 54,79 Prozent (5-Jahres-Überleben pN1), wobei die Anzahl befallener Lymphknoten keinen Einfluss hatte. Panici et al. (2005) und Kosary (1994) zeigten in ihren Studien ebenso, dass Patientinnen mit befallenen Lymphknoten ein signifikant kürzeres Überleben aufweisen als solche mit tumorfreien Lymphknoten (Panici et al. 2005; Kosary 1994). Polverino et al. (2005) beschreibt sogar, dass ein lymphonodaler Befall keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hat, was bedeuten würde, dass eine Einteilung nach Lymphknotenmetastasen nicht wegweisend ist.

Aletti et al. (2007) und Morrison et al. (2009) sprechen sich für die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie aus (Aletti et al. 2007; Morrison et al. 2007). In der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (2013) wird die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie, nur bei frühem Ovarialkarzinom (FIGO I bis IIA) sowie bei R0 Resektion des Tumors empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Bei einem makroskopischen Tumorrest $< 1\text{cm}$ bringt die systematische Lymphonodektomie einen signifikanten Vorteil für

das krankheitsfreie Überleben, nicht jedoch für das Gesamtüberleben, vergleicht man diese Patientinnen mit Frauen, bei denen lediglich vergrößerte Lymphknoten entfernt wurden (Kommission Ovar der AGO 2007; Panici et al. 2005).

Tumorrest (R-Situation)

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 47,4 Prozent eine R0 Resektion, bei 22,9 Prozent eine R1 Resektion und bei 28,7 Prozent eine R2 Resektion erreicht werden.

Die Entfernung aller makroskopischen Tumormanifestationen, als wichtigstem Aspekt der Behandlung des Ovarialkarzinoms bestätigen internationale Autoren in ihren Untersuchungen (Aletti et al. 2007; Bristow 2002; Jänicke 2005; Morrison et al. 2007; du Bois et al. 2009). Laut den interdisziplinären S2 Leitlinien der AGO Ovar ist ein Tumorrest kleiner 1 cm bei 50-85 Prozent der Patientinnen erreichbar (Kommission Ovar der AGO 2007).

Auch ein Intervalldebulking (nach 2-3 Zyklen Chemotherapie) bei primär suboptimal resezierten Patientinnen ist laut Aletti et al. (2007) mit einem signifikant längerem Überleben verbunden.

Der postoperativ verbleiben Tumorrest (R-Situation) zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung als unabhängiger statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ($p < 0,001$).

In sämtlichen Studien zum Gesamtüberleben wird ebenso die R-Situation als wichtigster Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben genannt (Winter et al. 2008; del Campo et al. 1994; Schmalfeldt et al. 2006; Ansell et al. 1993; Polverino et al. 2005; Aletti et al. 2007; Bristow 2002; du Bois et al. 2009).

In der vorliegenden Untersuchung finden sich folgende 5-Jahres-Überlebensraten bezogen auf den Tumorrest: R0 70,01 Prozent; R1 55,32 Prozent; R2 26,05 Prozent. Polverino et al. (2005) beschreibt Überlebensraten von 71,2 Prozent bei R0-resezierten Frauen, gegenüber 46,9 Prozent bei R1-resezierten Frauen. Die differenten Ergebnisse liegen zum einen an dem Studienkollektiv. Polverino et al. (2005) schließt nur Patientinnen mit einem kompletten Ansprechen nach Operation und Chemotherapie ein. Dies führt zum Ausschluss einer großen Anzahl R2 resezierter Patientinnen. Zum anderen lässt es sich auf die unterschiedliche Definition der R0/R1 Resektion zurückführen. Die vorliegende

Untersuchung bezeichnet nur Patientinnen ohne makroskopisch verbliebenen Resttumor als R0 reseziert. Als R1-Resektion wird ein Tumorrest von kleiner 2 cm bezeichnet. Frauen mit einem Tumorrest größer 2 cm waren der R2-Gruppe zugeordnet worden. Polverino hingegen fasst die Frauen mit einem Resttumor kleiner 1 cm in der R0 Gruppe und die Patientinnen mit einem Resttumor größer 1 cm in der R1 Gruppe zusammen. Somit entspricht die Gruppe R1-resezierten Frauen bei Polverino nicht der R1 Gruppe im untersuchten Kollektiv. Die von Polverino gewählte Einteilung der R0 und R1-Resektion entspricht der Empfehlung von Winter et al. (2008). Auch diese Studie beweist ein statistisch gleiches Überleben der Frauen mit einem Resttumor von 0,1 bis 1 cm sowie in der Gruppe der Frauen mit einem Resttumor von 1 bis 5 cm. Du Bouis et al. (2009) zeigten in ihrer Metaanalyse an über 3000 Patientinnen einen signifikanten Überlebensvorteil der Patientinnen mit einem Tumorrest kleiner 1 cm gegenüber größer 1cm, jedoch den deutlichsten Vorteil für Patientinnen, welche makroskopisch tumorfrei waren (du Bois et al. 2009). Somit ist die Wahl der Einteilung in R0, R1 und R2 in der vorliegenden Untersuchung für einen Vergleich der Überlebenszeiten ungünstig. Die Prognose, dass mit geringerer Masse an Resttumor die Überlebenszeit signifikant steigt, wurde jedoch ebenso nachgewiesen.

Tumorstadium

Die Mehrzahl der malignen epithelialen Ovarialtumoren wurde in einem fortgeschrittenen Stadium detektiert. Die in der Universitätsklinik des Saarlandes behandelten Frauen befanden sich zu mehr als 70 Prozent im FIGO-Stadium III/IV. Auch in internationalen Untersuchungen befinden sich zwischen 70 und 80 Prozent der Patientinnen bei Diagnosestellung in FIGO-Stadium III und IV (del Campo et al. 1994; Goff et al. 2000; Morrison et al. 2007; Einhorn et al. 2003; Ahmad 2011).

Es gelang der Nachweis, dass mit zunehmendem Tumorstadium das 2- und 5-Jahres-Überleben signifikant sanken ($p < 0,001$). Wie in internationalen Studien beschrieben, konnte damit ein weiterer, prognostisch wichtiger Faktor, in Bezug auf das Überleben, benannt werden (Winter et al. 2008; del Campo et al. 1994; Ansell et al. 1993; Chung et al. 2007; Polverino et al. 2005; Goff et al. 2000; Karst & Drapkin 2010; Kommission Ovar der AGO 2007; Kosary 1994)

Ahmad et al. (2011) schreibt: „Stadium I ist in 90 Prozent heilbar“, was in der vorliegenden Studie belegt werden konnte (5-Jahres-Überlebensrate 90,91 %). In Stadium II der

Erkrankung zeigte sich in unserer Untersuchung ein 5-Jahres-Überleben von 62,41 Prozent, in einer koreanischen Studie gleichen Zeitraumes von 75,2 Prozent (Chung et al. 2007). Goff et al. (2000) beschreibt in den so genannten Frühstadien (FIGO I und II) eine Überlebensrate von 70 bis 90 Prozent. Auch Karst & Drapkin et al. (2010) fanden ein 5-Jahres-Überleben des FIGO-Stadium I von 90 Prozent.

In der durchgeführten Untersuchung der Universitätsfrauenklinik des Saarlandes konnten 48,27 Prozent überlebende Patientinnen nach fünf Jahren im Stadium III und 29,63 Prozent der Frauen in FIGO-Stadium IV beobachtet werden. Polverino et al. (2005) beschreibt in Stadium III eine 64,6 Prozent 5-Jahresüberlebensrate und in Stadium IV ein Überleben von 57,9 Prozent, wobei in diese Studie nur Patientinnen mit komplettem Ansprechen nach primärer Operation und Chemotherapie eingeschlossen wurden. Winter et al. (2008) zeigt für das FIGO Stadium IV lediglich ein 5-Jahres-Überleben von 20 Prozent, ebenso wie eine Studie aus Korea aus den Jahren 1993-2002 (Winter et al. 2008; Chung et al. 2007). Ferner besteht zwischen den beiden fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in der Überlebenszeit (del Campo et al. 1994).

Für die fortgeschrittenen Tumorstadien erreicht die vorliegende Studie die Ergebnisse internationaler Studien (FIGO III 46,4% / FIGO IV 21,1% (Chung et al. 2007) vs. FIGO III/IV 20-30% (Goff et al. 2000) vs. FIGO IV 30% (Karst & Drapkin 2010)). Damit zeigten die Behandlungsergebnisse mit dem internationalen Vergleich standhaltende Qualität.

Metastasierung

Eine Metastasierung senkt das Gesamtüberleben signifikant ($p = 0,001$), was sich auch in weiteren Studien bestätigte (Winter et al. 2008; Ansell et al. 1993).

Bereits das Vorhandensein von malignem Aszites senkt die Gesamtüberlebenszeit drastisch (Ansell et al. 1993; Polverino et al. 2005; Kosary 1994). So sank auch in der vorliegenden Untersuchung die Überlebensrate bei tumorzellhaltigem Aszites von 66,4 Prozent auf 33,1 Prozent.

Tumorhistologie

Das Ovarialkarzinom ist eine heterogene Gruppe von histologischen Subtypen, was die Suche nach einer Screeningmethode erschwert. In der vorliegenden Untersuchung sind die Mehrzahl der Tumoren seröse Karzinome mit 72,4 Prozent. Damit entspricht das untersuchte Kollektiv denen internationaler Studien. Braem et al. (2010) fanden folgende prozentuale Verteilung der histologischen Subtypen: seröse Karzinome 48,5 Prozent,

endometroide Karzinome 8,3 Prozent, muzinöse Karzinome 9,3 Prozent und klarzellige Karzinome 4,0 Prozent (Braem et al. 2010).

Für die Tumorphistologie konnte in der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Überleben nachgewiesen werden ($p=0,853$). Polverino et al. (2005) zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil ($p=0,004$) der Patientinnen, welche an einem muzinösen Ovarialkarzinom erkrankten (5-Jahres-Überleben 71,4 % vs. 51,5% seröse Karzinome vs. 50,8% klarzellige Karzinome vs. 67,1% endometroide Karzinome). Eine Studie von Ansell et al. (1993) beschreibt hingegen einen signifikanten Vorteil für das Überleben für adenoseroide Karzinome ($p=0,014$). Polverino et al. (2005) sprechen sich für einen Überlebensnachteil von klarzelligen und muzinösen Karzinomen aufgrund eines schlechteren Ansprechens auf die Chemotherapie aus, wohingegen endometroide Karzinome die besten Überlebensraten aufweisen. Dies zeigt eine aktuell widersprüchliche Datenlage zum Einfluss der Tumorphistologie auf das Gesamtüberleben.

Tumordifferenzierung (Grading)

Unbestritten ist der Einfluss des histologischen Gradings auf das Überleben. Ein signifikant besseres Überleben zeigen die Patientinnen mit einem gut differenzierten Tumor ($p=0,041$). Patientinnen mit einem G1-Karzinom lebten nach fünf Jahren zu 100 Prozent. Frauen mit einem G2-Karzinom zeigten ein 5-Jahres Überleben von 58 Prozent und Patientinnen mit G3-Karzinom ein 5-Jahres-Überleben von 47,6 Prozent.

Auch weitere Studien bestätigen den Überlebensvorteil von Frauen mit gut differenzierten Tumoren (Polverino et al. 2005; Chung et al. 2007; Einhorn et al. 2003; Kommission Ovar der AGO 2007; Aletti et al. 2007). Polverino et al. (2005) berichten von einer 100 prozentigen 5-Jahres-Überlebensrate bei G1 Karzinomen, 57,2 % bei G2 Karzinomen und 55,5 % für G3 Karzinome.

Therapie

In dem untersuchten Kollektiv wurde bei 159 Frauen (87,8%) primär eine tumorreduzierende Operation und anschließend eine Chemotherapie durchgeführt. 11 Prozent ($n=20$) wurden ausschließlich operiert und zwei Patientinnen (1,1 %) erhielten nach der Operation eine Radiatio. Aufgrund der Einschlusskriterien dieser Untersuchung (operative Therapie und Weiterbehandlung in der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar), kann in dieser Studie kein

statistisch signifikanter Unterschied der Überlebenszeit in Bezug auf die unterschiedlichen Therapien gezeigt werden ($p=0,076$). Eine zu kleine Fallzahl in der Gruppe der Patientinnen ohne Chemotherapie, erschwert einen Vergleich der Überlebenszeiten.

First-line Chemotherapie

Die chirurgische Therapie ist in Abhängigkeit vom Tumorstadium meist nicht kurativ und eine weitere Therapie in Form von Chemotherapie notwendig (Morrison et al. 2007). Es sollte sich eine platinhaltige Kombinationschemotherapie anschließen (Morrison et al. 2007; Kommission Ovar der AGO 2007; Leitlinienprogramm Onkologie 2013; Schmalfeldt et al. 2006).

In der vorliegenden Studie erhielten 88,8 Prozent der Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie. Von diesen Frauen wurden 91,8 Prozent mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie behandelt. 4,4 Prozent der Frauen erhielten eine Platinmonotherapie und 3,8 Prozent der Patientinnen aufgrund Ihres Erkrankungsprofils keine platinhaltige Therapie. Für die Art der Chemotherapie konnte in der vorliegenden Untersuchung kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben gezeigt werden. Diese Beobachtung kann durch die aktive Selektion der Patientin in das jeweilige Behandlungsschema sowie die geringe Anzahl der Patientinnen ohne platinhaltige Therapie bzw. mit Platinmonotherapie erklärt werden.

Schmalfeldt et al. (2006) beschreibt ein signifikant höheres 5-Jahres-Überleben nach platinhaltiger Chemotherapie (Schmalfeldt et al. 2006). Aufgrund geringerer Nebenwirkungen wird heute Carboplatin anstelle von Cisplatin eingesetzt (Kommission Ovar der AGO 2007; Fung-Kee-Fung et al. 2007). In Studien wie ICON3 und der GOG158-Studie zeigte sich die Überlegenheit der Carboplatinkombinationschemotherapie gegenüber einer Monotherapie mit Carboplatin oder einer sequenziellen Gabe von Mono und Kombinationschemotherapie (Fung-Kee-Fung et al. 2007). Die Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel sowie die Kombination von Carboplatin und Gemzitabine werden in dieser Studie besser bewertet als die Platinmonotherapie (Fung-Kee-Fung et al. 2007). Wobei die Gabe von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als Standard-Therapie angesehen wird (Almadrones 2007; Vecchione et al. 2007), da sie sich im Falle eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIb –IV), einer Platinmonotherapie überlegen zeigt (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Vernicchione et al. (2007) beschreiben die Äquivalenz

von Carboplatin und Topotecan zur Standard-Chemotherapie in Gesamtüberleben und Toxizität und damit eine Alternative auf (Vecchione et al. 2007).

Diskutiert wird der Nutzen der Chemotherapie in Frühstadien des Ovarialkarzinoms. Patientinnen im FIGO Stadium IA mit G1 oder G2 Karzinomen profitieren nicht von einer Chemotherapie, so Schmalfeldt et al. 2006 (Schmalfeldt et al. 2006). Auch Aletti et al. (2007) sehen für Patientinnen in FIGO-Stadium Ia und Ib mit gut oder mäßig differenzierten Karzinomen keinen Benefit durch eine adjuvante Chemotherapie (Aletti et al. 2007). Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogrammes Onkologie von 2013 sieht dagegen, nach der Auswertung der ICON 1 und ACTION-Studie, eine acht Prozent höhere 5-Jahres-Überlebensrate sowie eine elf Prozent höheres krankheitsfreies Überleben bei allen Patientinnen, außer Frauen mit FIGO-Stadium IA G1. Daher lautet auch die Empfehlung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO IA Grad 1 zu einem kompletten operativen Staging, ohne anschließende Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2013). Bei der systemischen Primärtherapie des Ovarialkarzinoms, Stadium IC oder IA/B Grad 3, lautet die Empfehlung der S3-Leitlinie des Leitlinienprogrammes Onkologie 2013 zur Chemotherapie mit Carboplatin über sechs Zyklen. Bei gleicher Wirksamkeit und verminderten Nebenwirkungen, wird die Monotherapie mit Carboplatin, gegenüber Cisplatin oder einer Kombinationstherapie bevorzugt (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie 2013).

78 Prozent der in der Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar behandelten Patientinnen erhielt zwischen vier und sechs Zyklen zytostatischer Therapie. Bei 16,7 Prozent der Frauen wurden ein bis drei Zyklen und bei 5,3 Prozent mehr als sechs Zyklen durchgeführt. Hier zeigte sich ein statistisch signifikant längeres Überleben bei den Frauen welche vier bis sechs Zyklen der Chemotherapie erhielten (1-3 Zyklen: 5-Jahres-Überlebensrate 30,4 %, 4-6 Zyklen: 5-Jahres-Überlebensrate 60,1 %, >6 Zyklen: 5-Jahres-Überlebensrate 0 %, $p=0,023$). Die Aussagefähigkeit ist durch die sehr kleine Fallzahl der Gruppen mit weniger als vier Zyklen und mehr als sechs Zyklen jedoch eingeschränkt.

Für die optimalen Anzahl von Zyklen existiert aktuell keine Studie mit signifikanten Aussagen (Kommission Ovar der AGO 2007). Der aktuelle Therapiestandard (zum Untersuchungszeitpunkt) entspricht drei bis sechs Zyklen (Kommission Ovar der AGO 2007). Auch Almadrones et al. (2007) und Trimble et al (2007) nennen sechs Zyklen als optimale Anzahl (Almadrones 2007; Trimble et al. 2007). Friedländer et al. (2007) findet zwischen fünf und sechs Zyklen Chemotherapie keinen signifikanten Vorteil im Überleben

und ebenso keinen signifikanten Unterschied im Outcome zwischen sechs und zwölf Zyklen (Friedlander et al. 2007).

Intraperitoneale Chemotherapie

In der vorliegenden Untersuchung wurde keine Patientin mit einer intraperitonealen Chemotherapie behandelt, weshalb es im untersuchten Kollektiv nicht möglich ist, eine Aussage über den Benefit der intraperitonealen Chemotherapie zu treffen.

Einige Studien zeigen einen signifikanten Nutzen der intraperitonealen Chemotherapie in Kombination mit einer i.v. Chemotherapie auf (Trimble et al. 2007; Hess et al. 2007; du Bois et al. 2006; Almadrones 2007). Dem hohen Wirkpotential steht eine gesteigerte Toxizität und eine damit verbundene schlechtere Lebensqualität gegenüber (du Bois et al. 2006). Sie scheint somit eine Therapieoption in der Behandlung des Ovarialkarzinoms zu sein, welche jedoch noch Raum zur Verbesserung z.B. durch neue Medikamente bietet (Rekhranj et al. 2007).

2006 veröffentlichte Armstrong et al. die Ergebnisse einer Studie zum Vergleich der intraperitonealen Chemotherapie mit der intravenösen Chemotherapie. Hierbei zeigte sich bei signifikant erhöhter Toxizität der intraperitonealen Chemotherapie die Verlängerung des tumorfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens zugunsten der intraperitonealen Therapie (Armstrong et al. 2006). Dies schien ein entscheidender Durchbruch in der adjuvanten Therapie des Ovarialkarzinoms zu sein. Anschließend wurde jedoch durch Gore et al. (2006) Kritik an der Durchführung und Methodik der Studie laut, welche die Überlegenheit der intraperitonealen Chemotherapie in Frage stellte.

Aktuell wird in spezialisierten Zentren die Primärtherapie sowie Rezidivtherapie mittels hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) durchgeführt. Durch ein Zusammenspiel von Hyperthermie und der intraperitonealen Verabreichung von Cisplatin, soll eine erhöhte Eindringtiefe, eine gesteigerte Toxizität und die Durchbrechung einer möglichen Cisplatinresistenz resultieren. Zunächst erfolgten Studien zur Anwendung von HIPEC bei fortgeschrittenen Kolon- und Magenkarzinomen. Diese zeigten eine Überlegenheit der Kombination von Operation und HIPEC bei R-0 Resektion, hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des krankheitsspezifischen Überlebens (vgl. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie 2013).

In einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie konnte für die Therapie eines Ovarialkarzinomrezidivs mittels Operation und HIPEC ein Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Operation im Falle eines Rezidivs gezeigt werden (Le Brun et al. 2014). Ein

Review zu Studien zur HIPEC-Therapie bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen sowie bei Ovarialkarzinomrezidiven, zeigte keinen signifikanten Überlebensvorteil, jedoch auch keinen signifikanten Nachteil der HIPEC-Therapie gegenüber der Standardtherapie (Chua et al. 2009). Unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienlage lautet die aktuelle Empfehlung der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC-Therapie: „Beim Ovarial-, Tuben, oder primären Peritonealkarzinom soll die HIPEC daher nicht außerhalb von prospektiven kontrollierten Studien, weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie, durchgeführt werden“ (vgl. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie 2013).

Radiatio

Im untersuchten Kollektiv wurden zwei Patientinnen bestrahlt, wobei weder ein Nachteil noch ein Vorteil auf das Überleben gezeigt werden konnte ($p=0,076$). Die adjuvante Strahlentherapie war in den 50er Jahren neben der Operation die Therapie der Wahl. Seit Einführung der Chemotherapie und Feststellung des Behandlungserfolges in Bezug auf das Ovarialkarzinom, hat die Radiatio ihre Bedeutung verloren (Einhorn et al. 2003).

Rezidiv

Die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs waren in der vorliegenden Untersuchung ein großer postoperativer Resttumor ($p<0,001$) sowie das FIGO-Stadium ($p=0,038$). Patientinnen mit FIGO-Stadium I erlitten in 15,2 Prozent ein Rezidiv. In Stadium II trat bei 33,3 Prozent die Krankheit erneut auf. Bereits in Stadium III fand sich bei 42,6 Prozent ein Wiederauftreten des Karzinoms und in Stadium IV 33,3 Prozent der Frauen ein Rezidiv erlitten. Tumore, welche auf das Ovar begrenzt blieben, wiesen somit eine geringere Rezidivrate auf.

Trimble et al. (2007) sehen als wichtigste Risikofaktoren, welche die Entstehung eines Rezidivs begünstigen, das Tumorstadium und den Differenzierungsgrad.

Für die optimale Behandlung des Wiederauftretens der Erkrankung ist zunächst die Unterscheidung von platin-sensiblen und platin-resistenten Tumoren notwendig.

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Auftreten eines Rezidives nach Früh- und Spätrezidiv unterschieden (< 24 Monate nach OP vs. > 24 Monate nach OP). Hier zeigte sich ein signifikant kürzeres Überleben der Frauen, welche an einem Frührezidiv erkrankten, was mit einer Platinresistenz gleichzusetzen ist ($p<0,001$). Platinresistente Tumoren

sprechen im allgemeinen schlechter auf eine Chemotherapie an und die Patientinnen leben signifikant kürzer (Lievre & Laurent-Puig 2008).

Bei platinsensiblen Tumoren verbessert eine erneute platinhaltige Kombinationschemotherapie das Gesamtüberleben (Fung-Kee-Fung et al. 2007; Lievre & Laurent-Puig 2008; Leiser et al. 2007).

Im Falle eines platinresistenten Tumors ist eine Chemotherapie mit Topotecan oder Doxorubicin zu empfehlen (Fung-Kee-Fung et al. 2007). Im Gegensatz zu der Untersuchung von Santillan et al. (2007), in welcher G1 Tumoren als häufiger chemoresistent als G3 Tumoren beschrieben werden, sind in der vorliegenden Untersuchung der Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar die Patientinnen mit G1-Karzinomen, jene mit dem längsten durchschnittlichen platinfreiem Überleben. Frauen mit G3 Karzinomen hatten eine statistisch signifikant kürzere platinfreie Überlebenszeit ($p < 0,001$). Santillan et al. (2007) schließt in seine Datenerhebung jedoch nur Patientinnen mit einem Ovarialkarzinomrezidiv ein, was zu dieser widersprüchlichen Aussage führen kann.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Überlegenheit der Operation, gefolgt von Chemotherapie bei der Rezidivtherapie gezeigt werden ($p < 0,001$). Frauen mit alleiniger operativer Therapie, alleiniger Chemotherapie oder operativer Therapie, gefolgt von Radiatio zeigten ein signifikant kürzeres Überleben. Im Gegensatz dazu sieht es Trimble et al. (2007) als unklar an, ob eine operative Therapie in der Behandlung besser ist als die alleinige Chemotherapie.

Letztendlich ist eine Chemotherapie bei einem Ovarialkarzinomrezidiv nicht kurativ und dient nur der Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung der Symptome (z.B.: Aszites) und wenn möglich der Lebenszeitverlängerung (Fung-Kee-Fung et al. 2007).

Fragestellungen

Entsprechen die Behandlungsergebnisse der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar denen internationaler Studien und somit anderer onkologisch tätigen Kliniken?

Die ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate von 54,8 Prozent entspricht denen internationaler Studien.

Damit konnten gleichwertige Behandlungsergebnisse erzielt werden. Verglichen mit den durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensraten aus Deutschland zeigte sich die Homburger Klinik etwas überlegen (35-49 % 5-Jahres-Überleben; Husmann et al. 2010).

Die Operation führte bei 47,4 Prozent der Patientinnen zu einem Resttumor kleiner 1 cm (R1). Damit lag die Universitätsfrauenklinik Homburg/ Saar etwas unter, den von der S2-Leitlinie der AGO Ovar gewünschten, 50-85 Prozent. Poverino et al. (2005) fand in seinem Kollektiv fortgeschrittener Ovarialkarzinompatientinnen ebenso zu 42,4 Prozent eine R0 Situation.

Welche Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und für das krankheitsfreie Überleben gab es in dem untersuchten Kollektiv?

Im untersuchten Kollektiv zeigten sich die R-Situation ($p=0,037$), das Ansprechen auf die adjuvante Therapie (Früh-/ Spätrezidiv $p<0,001$) und die Therapie des Rezidivs ($p<0,001$) als statistisch signifikante und unabhängige Faktoren für das Gesamtüberleben.

Weiterhin fand sich eine Prognoseverschlechterung bei bestehenden Symptomen zum Diagnosezeitpunkt, bei fortgeschrittenem Tumorstadium, bei bestehenden Lymphknotenmetastasen, bei malignem Aszites sowie bei erhöhtem präoperativem CA 125.

Das krankheitsfreie Überleben wurde signifikant durch bestehende Symptome zum Diagnosezeitpunkt, eine R1- oder R2-Resektion, das Tumorstadium sowie durch bilaterel aufgetretene Tumoren verkürzt.

Entsprechen die Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und für das krankheitsfreie Überleben dieser Studie denen internationaler Studien?

Als größter Einflussfaktor fand sich in internationalen Studien sowie im vorliegenden Kollektiv der postoperativ verbliebene Resttumor. Weiterhin deckten sich die Erkenntnisse zu den Einflüssen von Tumorstadium und Grading.

Der Einfluss der Histologie wird auch in internationalen Studien kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein Einfluss der Tumorphistologie auf das Gesamtüberleben nachweisen.

Kann eine Möglichkeit zur Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens aus der vorliegenden Untersuchung abgeleitet werden?

Die Behandlungsergebnisse bestehen den internationalen Vergleich und dennoch ist eine 5-Jahres-Überlebensrate von 54,8 Prozent als unzureichend anzusehen. Die Problemlösung wird international vorangetrieben, indem neue diagnostische Möglichkeiten, vor allem im Bereich der Tumormarker, geprüft werden.

Die Verbesserung einer maximal zytoreduktiven Therapie, um die Anzahl der R-0 resezierten Frauen zu erhöhen, sollte weiterhin ein wichtiges Ziel in der Therapie des Ovarialkarzinoms bleiben.

Für zukünftige retrospektive Analysen bleibt die sorgfältige Dokumentation der Krankengeschichten ein wichtiger Faktor. Nur so können die eigenen Ergebnisse objektiv ausgewertet und verglichen werden.

6. Abkürzungsverzeichnis /

Begriffsdefinition

Abkürzung/ Begriff	Erläuterung
Abb.	Abbildung
BMI	Body-Maß-Index = Körpergewicht in kg/ Körpergröße in m ²
BRAF	Onkogen dessen Mutation zur Krebsentstehung beiträgt
Frührezidiv	innerhalb der ersten 12 Monate nach Operation
Kombinationstherapie	Verabreichung eines weiteren Zytostatikums zu dem entsprechend aufgeführtem platinhaltigem Chemotherapeutikum
KRAS	Akronym für Kirsten rat sarcoma viral oncogene. Ein Onkogen dessen Mutation zur Krebsentstehung beiträgt.
neoadjuvante Chemotherapie	Gabe von Zytostatika vor der operativen Therapie
perimenopausal	letzte Menstruation < 12 Monate vor Feststellung der Erkrankung
platinfreies Intervall	Zeitintervall zwischen Gabe der letzten platinhaltigen Chemotherapie und Auftreten eines Rezidivs
postmenopausal	letzte Menstruation > 12 Monate vor Feststellung der Erkrankung
prämenopausal	regelmäßige Menstruationen
py	pack-years (= Päckchen Zigaretten pro Tag/ Jahre)
RKI	Robert-Koch-Institut
Sensitivität	gibt den Anteil der korrekt als positiv eingestufte Objekte an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Objekte an
Spätrezidiv	> 12 Monate nach der Operation auftretend

Spezifität	gibt den Anteil der korrekt als negativ eingestuftten Objekte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Objekte an
Tp53-Gen	Tumorsupressorgen (Gene welche mittels ihrer Genproduktion eine Hemmung des Zellzyklus bewirken und damit die Entstehung unkontrolliert wachsender Tumorzellen verhindern)
Tab.	Tabelle
u.v.m.	und viele mehr
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
zensiert	Als „Lost-to-follow-up“ eingestufte Patientinnen; Fälle für die das statistische Ereignis tot/lebend nicht aufgezeichnet werden konnte, da sie sich der Nachverfolgung entzogen.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahmad S (2011) Advances in ovarian cancer screening: health and medicine for women: a multidisciplinary, evidence-based review of mid-life health concerns. The Yale journal of biology and medicine. 84(1): 47-9.
2. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA (2006) Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. New England Journal of Medicine 354(1): 34-43
3. Alcázar JL, Jurado M (2011) Three-dimensional ultrasound for assessing women with gynecological cancer: A systematic review. Gynecologic oncology. 120(3): 340-6..
4. Aletti GD, Gallenberg MM, Cliby WA, Jatoi A, Hartmann LC (2007) Current management strategies for ovarian cancer. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic. 82(6): 751-70.
5. Almadrones L (2007) Evidence-based research for intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer. Clinical journal of oncology nursing. 11(2): 211-6.
6. Amos CI, Struwing JP (1993) Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. Cancer. 71: 566-572.
7. Ansell SM, Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, Moeken C (1993) Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer. Gynecologic oncology. 50(2): 215-20.
8. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, Offene Studien
[Online im Internet]URL: <http://www.ago-ovar.de/studien-2.html>
[Stand: 21.08.2015; 08:35]

9. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, Stellungnahme der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom
[Online im Internet] URL:http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/stellungnahmen/2013/Stellungnahme_HIPEC_Kommission_OVAR_2013_02_06_final.pdf;
[Stand: 01.11.2014, 15:00]
10. Baker TR, Piver MS (1994) Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Seminars in surgical oncology*. 10(4): 242-8.
11. Bender HG, Diedrich K, Künzel W (1999) *Allgemeine gynäkologische Onkologie*. 4. Auflage. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore.
12. du Bois A, Schmalfeldt B, Meier W, Sehouli J, Pfisterer J. (2006) Ovarialkarzinom-Ist die intraperitoneale Therapie wirklich neuer Standard?. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 66: 604-5.
13. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Herter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J (2009) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009, 115(6): 1234-44
14. Braem MGM, Onland-Moret NC, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Peeters PHM, Kruitwagen RFPM, Schouten LJ. (2010) Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study. *American journal of epidemiology*. 172(10):1181-9.
15. Bristow R, Karlan B (1996) Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertility and sterility*. 66(4): 499-507.

16. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. (2002) Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 20(5): 1248-59.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX (2011) Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 365(26): 2473-83.
18. Burges A, Schmalfeldt B (2011) Ovarialkarzinom: Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 108(38): 635-41.
19. del Campo J.M., Felip E, Rubio D, Vidal R, Bermejo B, Colomer R, Zanon V (1994) Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment. *Gynecologic oncology*. 53(1): 27-32.
20. Chang X, Ye X, Dong L (2011) Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 21(5): 852-8.
21. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, La Vecchia C (2005) Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 97(2): 318-22.
22. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrel R, Yan D, Morris DL (2009) Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *Journal Cancer Res Clin Oncol*. 135(12): 1637-45
23. Chung HH, Hwang SY, Jung KW, Won YJ, Shin HR, Kim JW, Lee HP (2007) Ovarian cancer incidence and survival in Korea: 1993 – 2002. *International Journal of Gynecological Cancer*. 17: 595-600.
24. Cibula D, Widschwendter M (2010) Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 17(1): 55-67

25. Coughlin SS, Guistozi A, Smith SJ, Lee NC (2000) A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Journal of clinical epidemiology*. 53(4): 367-75.
26. Cragun JM (2011) Screening for ovarian cancer. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*. 18(1): 16-21.
27. Cramer DW, Xu H (1995) Epidemiologic evidence for uterine growth factors in the pathogenesis of ovarian cancer. *Annals of epidemiology*. 5(4): 310-4.
28. Einhorn N, Tropè C, Ridderheim M, Boman K, Sorbe B, Cavallin-Stahl E (2003) A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Ovarian Cancer. *Acta Oncologica*. 42(5-6): 562-6.
29. Fachinformation Avastin (2012) Rote Liste.
[Online im Internet] URL:<http://fachinfo.helios-zentralbibliothek.de/data/fi/jsearch?praep>.
[Stand: 18.12.2012; 14:50]
30. Farquhar C, Majoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q (2009) Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. (2): CD004143.
31. Felderbaum R (2000) Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Ovarialkarzinom. *Gynäkologie*. 33: 380-2.
32. Friedlander M, Buck M, Wyld D, Findlay M, Fritzharris B, de Souza P, Davies T, Kalimi G, Allan S, Perez D, Harnett P (2007). Phase II study of carboplatin followed by sequential gemcitabine and paclitaxel as first-line treatment for advanced ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 17(2): 350-8.
33. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P (2007) Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 14(5): 195-208.

34. Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, Hogdall C, Christensen L, Hogdall E, Bock JE, Blaakaer J (2004) Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Archives of internal medicine*. 164(20): 2253-9
35. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH (2000) Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 89(10): 2068-75.
36. Goodman MT, Howe HL (2003) Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992-1997. *Cancer*. 97(10): 2615-30.
37. Gore M, du Bois A, Vergote I (2006) Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *Journal of Clinical Oncology*, 24(28); 4528-30
38. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, Slack MK, Alberts DS (2007) A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 17(3): 561-70.
39. Hildebrand JS, Gapstur SM, Feigelson HS, Teras LR, Thun MJ, Patel AV (2010) Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 127(12): 2928-35.
40. Husmann G (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7.Ausgabe. Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V., Berlin.
41. Jänicke F (2005) Stellenwert der Operation für die Prognose des Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 65: 96-8.

42. Juretzka MM, Barakat RR, Chi DS, Iasonos A, Dupont J, Abu-Rustum NR, Poyner EA, Aghajanian C, Spriggs D, Hensley ML, Sabbatini P (2007) CA125 level as a predictor of progression-free survival and overall survival in ovarian cancer patients with surgically defined disease status prior to the initiation of intraperitoneal consolidation therapy. *Gynecologic Oncology*. 104(1):176-180
43. Karst AM, Drapkin R (2010) Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *Journal of oncology*. 2010: 932371.
44. Klöppel G, Kreipe H, Remmele W, et al (2013) *Pathologie*. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
45. Kommission Ovar der AGO e.V. (2007) Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. W. Zuckerschwerdt Verlag, München.Wien.New York.
46. Kosary CL (1994) FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Seminars in surgical oncology*. 10(1): 31-46.
47. Krebsregister Saarland (2010) [http://www.krebsregister.saarland.de/krebsatlas/EKRS_Krebsatlas_24082009_Teil2_C56-57.pdf]. [29.11.2010].
48. Kreienberg R, du Bois A, Pfisterer J, Schindelmann S, Schmalfeldt B (2009) *Management des Ovarialkarzinoms*. *Onkologie aktuell*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
49. Le Brun JF, Campion L, Berton-Rigaud D, Lorimier G, Marchal F, Ferron G, Oger AS, Dravet F, Jaffre I, Classe JM (2014) Survival Benefit of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Recurrent Ovarian Cancer: A Multi-institutional Case Control Study. *Ann Surg Oncol* 21 (11): 3621-7

50. Leiser AL, Maluf FC, Chi DS, Sabbatini P, Hensley ML, Schwartz L, Venkatraman E, Spriggs D, Aghajanian C (2007) A phase I study evaluating the safety and pharmacokinetics of weekly paclitaxel and carboplatin in relapsed ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 17(2): 379-86.

51. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0 - Juni 2013, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, [Online im Internet] URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> [Stand 30.10.2014; 17:30]

52. Lievre A, Laurent-Puig P (2008) In Reply. *Journal of Clinical Oncology*. 26(15): 2601-2.

53. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML, Monk BJ, Brady M, Alberts DS (2006) Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 24(9):1454-1458

54. McCluggage WG (2011) Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 43(5): 420-32.

55. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, Edelweiss MI, Rosa MI (2010) Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *American journal of obstetrics and gynecology*.

56. Meerpohl HG (2006) In Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. *Kompedium Internistischer Onkologie VII*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg. 4344-4464.

57. Mermer T, Terek MC, Zeybek B, Ergenoglu AM, Yenielv AO, Ozsaran A, Zekioglu O (2012) Thrombopoietin: a novel candidate tumor marker for the diagnosis of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 23(2): 86-90.

58. Morch L (2009) Hormone therapy and ovarian cancer. *Journal of the American Medical Association*. 302: 298-305.

59. Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S (2007) Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007(4): CD005343.
60. Myers E, Bastian L, Havrilesky L, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, Gray RN, McCrory DC (2006) Management of Adnexal Mass. Evidence Report/ Technology Assessment No.130. AHRQ Publication No. 06-E004. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville MD.
61. Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für gynäkologische Onkologie e.V., aktuelle Studien [Online im Internet]URL: <http://www.noggo.de/studien/uebersicht-studien/#ag-ova> [Stand: 21.08.2015; 08:34Uhr]
62. Neves-E-Castro M (2007) An analysis of ovarian cancer in the Million Women Study. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 23(7): 410-3.
63. Nowak-Markwitz E, Spaczyński M (2012) [Ovarian cancer--modern approach to its origin and histogenesis. Ginekologia polska. 83(6): 454-7.
64. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C (2005) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. Journal of the National Cancer Institute. 97(8): 560-6.
65. Parthen K, Kristjansdottir B, Sundfeldt K (2011) Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with suspicious cystic ovarian mass. Journal of Gynecologic Oncology. 22(4): 244-52.
66. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH (2009) Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. Cancer. 115(3): 531-9.

67. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Kurzeder C, du Bois A, Sehouli J, Kimmig R, Stähle A, Collinson F, Essapen S, Gourley C, Lortholary A, Selle F, Mirza MR, Leminen A, Plante M, Stark D, Qian W, Parmar MK, Oza AM, ICON7 Investigators (2011) A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 365(26): 2484-96.

68. Pulverino G, Parazzini F, Stellato G, Scarfone G, Cipriani S, Bolis G (2005) Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 99(2): 343-7.

69. Prömpeler HJ (2011) Sonographische Abklärung eines Adnexbefundes. *Der Radiologe* 51(7): 568-580

70. Rekhraj S, Kinross J, Prabhudesai S, Darzi A, Ziprin P (2007) Intraperitoneal chemotherapy as first-line treatment in the management of epithelial ovarian cancer. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 7(5): 509-17.

71. Santillan A, Kim YW, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, Shih IM, Bristow RE (2007) Differences of chemoresistance assay between invasive micropapillary / low-grade serous ovarian carcinoma and high-grade serous ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 17: 601-606.

72. Schleucher, Barth, Krämer, Bämer (2010) *Vademecum für Onkologie*. W. Zuckerschwerdt Verlag, München - Wien - New York.

73. Schmalfeldt B, du Bois A, Pfisterer J (2006) Ovarialkarzinome-Defizite in der Behandlung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 66: 306-308.

74. Schouten LJ, Rivera Ch, Hunter DJ, Spiegelmann D, Adami HO, Arslan A, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Hankinson SE, Lacey JR, Leitzmann M, Lukanova A, Marshall JR, Miller AB, Patel AV, Rodriguez C, Rohan TE, Ross JA, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner StA (2008) Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 17(4): 902-12.

75. Sieh W, Salvador S, McGuire V (2013) Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology.* 42(2): 579-589

76. Sohn C, Holzgreve W, Tercanli S (2003) *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe.* Thieme, Stuttgart.

77. Susini T, Amunni G, Busi E, Villanucci A, Carriero C, Taddei G, Marchionni M, Scarselli G (2007) Ovarian cancer in the elderly: feasibility of surgery and chemotherapy in 89 geriatric patients. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 17(3): 581-8.

78. Thomas L (2008) *Labor und Diagnose.* 7. Auflage. Thieme-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main.

79. Thériault BL, Shepherd TG (2011) On the path to translation: Highlights from the 2010 Canadian Conference on Ovarian Cancer Research. *Journal of Ovarian Research.* 4(1): 10.

80. Trimble EL, Davis J, DiSaia P, Fujiwara K, Gaffney D, Kristensen G, Ledermann J, Pfisterer J, Quinn M, Reed N, Schoenfeldt M, Thigpen JT (2007) Clinical trials in gynecological cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 17(3): 547-56.

81. Vecchione F, Fruscio R, Dell'Anna T, Garbi A, Garcia Parra R, Corso S, Lissoni A (2007) A phase II clinical trial of topotecan and carboplatin in patients with newly

diagnosed advanced epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 17: 367-72.

82. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Jones L, (1989) The effects of oral contraceptives and parity on ovarian cancer trends in women under 55 years of age. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 96(7): 783-8.
83. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP (2008) Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 26(1): 83-9.

8. Publikationen/ Danksagung

8.1. Publikationen

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit wurden bisher nicht publiziert.

8.2. Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. med. K. Ertan für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die jahrelange Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit. Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. J. Endrikat, welcher vor allem die Fertigstellung der Arbeit maßgeblich unterstützte.

Ich danke dem Team der Frauenklinik Homburg/Saar, die mir bei der Aktenrecherche halfen, allen voran Frau U. Scheidhauer aus dem Archiv der Universitätsfrauenklinik. Weiterhin danke ich den niedergelassenen Kollegen, die unsere Studie mit Daten zur Nachsorge der Patientinnen unterstützten.

Dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik danke ich für die Beratung in Fragen der Statistik sowie für die Möglichkeit zur Nutzung des Statistikprogrammes SPSS zur Auswertung der Daten.

Ferner gilt mein Dank den ärztlichen Kollegen des Institutes für Allgemeine und Spezielle Pathologie Homburg/Saar, welche mir bei der histologischen Klassifizierung der bisher unklassifizierten Karzinome halfen.

Weiterhin danke ich meiner Arbeitskollegin Dr. med. C. Foltys für ihre Unterstützung und Motivation.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, welche mir zu jeder Zeit den Rücken gestärkt hat.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am	19.04.1984
geboren in	Erfurt
Familienstand	verheiratet, eine Tochter

Schulbildung

1990 – 1994	Grundschule Erfurt
1994 – 2003	Pierre-de-Coubertin Gymnasium Erfurt
	Abschluss: Abitur, Note „1,4“

Hochschulausbildung

2003 – 2009	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes/ Homburg Saar
2009	Ärztliche Prüfung, Gesamtnote 3,5 „befriedigend“

Facharztausbildung

seit 2010	Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des HELIOS Klinikums Erfurt
-----------	--