

Diplomarbeit

**Das Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IV:
Primäre Manifestation des Ovarialkarzinoms
in peripheren Lymphknoten**

eingereicht von

Verena Reip

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Edgar Petru

Dr.med.univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.03.2016

Verena Reip eh

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich bei all jenen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung letztendlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein Dank gilt Univ. Prof. Dr. med. univ. Edgar Petru für das Zur-Verfügung-Stellen der Datensätze, sowie seiner umfassenden wissenschaftlichen Erkenntnisse dieses seltene Thema betreffend und sein Engagement. Besonderer Dank gilt Dr. med. univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner, die mir immer mit ihrem Wissen, Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Danke an meine Eltern für die Unterstützung und die Ermöglichung dieses Studiums, sowie etliche Babysitter-Stunden, die mir es maßgeblich erleichtert haben mein Studium beenden zu können. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinem Ehemann Michael, der mich immer wieder ermutigte, motivierte und mit vielen hilfreichen Tipps einen wesentlichen Teil zu dieser Arbeit beigetragen hat. Abschließend will ich noch danke zu unserer Tochter Valentina Viktoria sagen, die der beste Grund war, meine Studienzeit ein wenig zu verlängern.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Ovarialkarzinom stellt den sechsthäufigsten malignen Tumor des weiblichen Geschlechts dar und weist die höchste Letalität unter allen gynäkologischen Malignomen auf.

In der Mehrzahl der Fälle wird ein Ovarialkarzinom erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Häufig findet man Metastasen in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, einen direkten Vergleich zwischen Patientinnen, die eine primäre Metastasierung peripherer Lymphknotenregionen aufwiesen und jenen Patientinnen, die einen ebensolchen Befall nicht aufwiesen, zu erstellen.

Methodik

Klinisch pathologische Daten von 205 Patientinnen, die in den Jahren zwischen 1979-2007 an der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Graz behandelt worden waren, wurden einer retrospektiven Analyse unterzogen. Alle Patientinnen wiesen ein Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV auf. Für die Auswertung wurden zwei Studiengruppen definiert: 1) Patientinnen, die einen primär peripheren Lymphknotenbefall aufwiesen (n=15), 2) Patientinnen, die keinen primär peripheren Lymphknotenbefall aufwiesen (n=190).

Ergebnisse

15 der 205 Patientinnen wiesen einen primären Befall peripherer Lymphknotenregionen auf (4 Patientinnen mit Metastasen in den supraclavikulären Lymphknoten, 5 Patientinnen mit Metastasen in den axillären Lymphknoten und 6 Patientinnen mit Metastasen in den inguinalen Lymphknoten). Der Großteil der Patientinnen - sowohl in der Gruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall - als auch in der Gruppe ohne primär peripheren Lymphknotenbefall wiesen seröse Ovarialkarzinome mit niedriger Differenzierung auf. Das OS (Gesamtüberleben) war in beiden Gruppen nahezu gleich lang (12,9 Monate in der Gruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall und 11 Monate in der Gruppe ohne primär peripheren Befall peripherer Lymphknotenregionen).

Schlussfolgerung

Das Vorliegen einer primären Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen beim Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV ist eine Seltenheit. Anhand unserer Analyse zeigte sich, dass sich der Krankheitsverlauf mit und ohne primäre Manifestation peripherer

Lymphknotenmetastasen ähnlich gestaltet. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl könnten weitere Schlüsse zulassen.

Abstract

Background

Ovarian cancer is the 6th most frequent malignant tumor of women cancers. Its mortality is one of the highest of all gynecological types of cancers. In the majority of cases ovarian cancer is diagnosed at an advanced stage. Pelvic and paraaortic lymph node metastases are frequently found. The aim of this thesis is to draw comparisons between patients with primary metastases in the peripheral lymph nodes and with those patients without primary peripheral lymph node metastases.

Methods

Pathological data from 205 patients who were treated because of ovarian cancer in FIGO stage IV at Gynecological Department of the Medical University of Graz between the years 1979 and 2007 were retrospectively analyzed. Two study groups were defined: 1) women, who had primary peripheral lymph node metastases (n=15) and 2) women, who did not suffer from primary peripheral lymph node metastases (n=190).

Results

15 out of 205 patients had primary peripheral lymph node metastases (4 patients had metastatic supraclavicular lymph nodes, 5 patients had metastatic axillary lymph nodes and another 6 patients had metastatic inguinal lymph nodes respectively). The most frequent histological subtype in both groups was high grade serous carcinoma. The overall survival rate was nearly the same in both groups (12,9 months in the group with primary peripheral lymph node metastases and 11 months in the group without primary peripheral lymph nodes metastases).

Conclusion

Ovarian cancer usually spreads into abdominal cavity. Primary peripheral lymph node metastases in FIGO stage IV are very rare. On the basis of our analysis - it seems that there is no great difference in the course of disease of stage IV ovarian cancer regardless whether primary peripheral lymph node metastases is present or not. As a matter of fact, further studies with a large number of patients may allow to draw more conclusions.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG.....	11
1.1 ALLGEMEINES ZUM OVARIALKARZINOM	11
1.1.1 <i>Epidemiologie</i>	11
1.1.2 <i>Ätiologie und Risikofaktoren</i>	11
1.1.3 <i>Klassifikation</i>	12
1.1.4 <i>Pathogenese des Ovarialkarzinoms</i>	15
1.1.5 <i>Klinische Symptomatik des Ovarialkarzinoms</i>	17
1.1.6 <i>Therapie des Ovarialkarzinoms</i>	17
1.1.7 <i>Prognose des Ovarialkarzinoms</i>	19
2 MATERIAL UND METHODEN	20
3 ERGEBNISSE	21
4 DISKUSSION	35
4.1 KONKLUSION.....	38
5 LITERATURVERZEICHNIS	39

Glossar und Abkürzungen

Ätiologie.....	Ursache einer Erkrankung und mögliche auslösende Faktoren
axill.....	die Axilla betreffend
BRCA.....	Breast cancer gene
CA-125.....	Cancer Antigen 125
cm.....	Zentimeter
Epidemiologie.....	Verteilung von Krankheiten innerhalb einer Bevölkerung
FIGO.....	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Hb.....	Hämoglobin
Hkt.....	Hämatokrit
HNPCC.....	hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom
ing.....	inguinal
Inzidenz.....	Häufigkeit von Neuerkrankungen
LK.....	Lymphknoten
Max.....	Maximum
Min.....	Minimum
Mon.....	Monat
n.b.....	nicht bekannt
Neg.....	negativ
Ng/ml.....	Nanogramm/Milliliter
Paraaortal.....	um die Aorta herum
Pat.....	Patientin
pelvin.....	das Becken betreffend
pos.....	positiv
R0-Resektion.....	Entfernung des Tumors im Gesunden
supraclav.....	über dem Schlüsselbein
TNM.....	Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen
U/ml.....	Units/Milliliter
WHO.....	World-Health-Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aktueller Status aller Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknotenregionen im Vergleich zur Gesamtbeobachtungszeit.....	30
Abbildung 2 Aktueller Status aller Patientinnen mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen im Vergleich zur Gesamtbeobachtungsdauer.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung ovarieller Tumore (2).....	12
Tabelle 2 TNM- und FIGO-Stadieneinteilung (6).....	14
Tabelle 3 Vergleich von Alter und Karnofsky Index bei Diagnosestellung zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	23
Tabelle 4 Vergleich von Cancer-Antigen 125 (CA-125), Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und Ferritin zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	24
Tabelle 5 Vergleich von Thoraxröntgenbefunden bei Diagnosestellung, Parität und Menarche zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregion und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	25
Tabelle 6 Vergleich von Tumorart, Histologie und Differenzierungsgrad des Karzinoms zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	26
Tabelle 7 Vergleich von makroskopischen Duodenum-, Colon- und Sigmabefall, sowie der Durchführung einer Darmresektion zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	27
Tabelle 8 Vergleich von pelvinem und paraaortalem Lymphknotenstatus (LK-Status), sowie postoperativem Tumorrest und dem Vorliegen von Aszites zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	28
Tabelle 9 Vergleich von Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, Platinhaltigkeit der Therapie, Anzahl der Chemotherapiezyklen, Beobachtungsdauer und aktueller Status zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknoten (LK) -regionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.....	29
Tabelle 10 Medianes Überleben von Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV erkrankten in Abhängigkeit vom peripheren Lymphknotenbefall.....	30
Tabelle 11 Auflistung relevanter präoperativer Parameter in der Gruppe der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IV erkrankt sind und einer primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen aufweisen. LK steht dabei für „Lymphknoten“, n.b. für „nicht bekannt“.....	32

Tabelle 12 Relevante perioperative Parameter in der Gruppe der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV erkrankt sind und eine primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen aufweisen. LK = Lymphknoten, n.b. = nicht bekannt, Met.= Metastasen, neg.=histologisch kein LK-Befall, pos.=histologisch LK-Befall, - = klinisch unauffällig..... 33

Tabelle 13 Relevante postoperative Parameter in der Gruppe der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IV erkrankt sind und eine primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen aufweisen. LK steht dabei für „Lymphknoten“, (n.b. = nicht bekannt, Gem.= Gemcitabine, Mitox.= Mitoxantron, Eto.= Etoposide, Carbo.= Carboplatin, Doce.= Docetaxel, Cispl.=Cisplatin, Doxo.= Doxorubicin, Cyclophos.= Cyclophosphamid, Paclit.=Paclitaxel, Epi.= Epirubicin) . 34

1 Einleitung

Das Ovarialkarzinom stellt den sechsthäufigsten malignen Tumor des weiblichen Geschlechts dar und weist die höchste Letalität unter allen gynäkologischen Malignomen auf (1). Die hohe Mortalitätsrate ist unter anderem auf das Faktum zurückzuführen, dass bis jetzt kein Screening existiert und die Erkrankung im Anfangsstadium durch relativ unspezifische Symptome gekennzeichnet ist, wodurch die Diagnosestellung in vielen Fällen erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt (2).

1.1 Allgemeines zum Ovarialkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms liegt bei ca. 7-10/100.000/Jahr (2). In Österreich erkrankten im Jahr 2012 653 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Das Erkrankungsrisiko bis zum 75. Lebensjahr liegt bei 0,9% (3). Der Altersgipfel liegt im Mittel um das 60. Lebensjahr (1).

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die auslösenden Faktoren des Ovarialkarzinoms sind weitestgehend ungeklärt. In 95% tritt es sporadisch auf (4). Eine Inzidenzsteigerung wird bei Patientinnen mit Endometrium- oder Zervixkarzinom in ihrer Anamnese beobachtet (2). Obwohl die Ätiologie größtenteils ungeklärt ist, sind vielseitige Risikofaktoren bekannt:

Neben einem höheren Lebensalter wirken sich auch Nulliparität beziehungsweise Infertilität negativ auf das Risiko der Entstehung eines Ovarialkarzinoms aus. Ein weiterer Risikofaktor ist eine verlängerte Phase des Östrogenstimulus, bedingt durch eine frühe Menarche bzw. späte Menopause (1). In ihrer klinischen Studie stellten Zahid et al. die Hypothese über einen Zusammenhang eines signifikant erhöhten Östrogenspiegels und der Entstehung eines Ovarialkarzinoms anhand von 33 untersuchten Frauen, die an einem Ovarialkarzinom litten, und einer gleich großen gesunden Vergleichsgruppe auf (5).

In ca. 5-10% der Fälle liegt eine hereditäre Ursache vor, wobei das relative Risiko bei einem erkrankten Verwandten ersten Grades bei 3% liegt. Erkrankten zwei Verwandte steigt die

Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung auf 30-40%. Bei Vorliegen einer Keimbahnmutation liegt ein autosomal dominanter Erbgang der Mutation vor. Liegt innerhalb einer Familie ein gehäuftes Auftreten an Mamma- bzw. Ovarialkarzinomen vor, findet sich häufig eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA 1 (Chromosom 17q21) und BRCA 2 (Chromosom 13q12-13), welche mit einem erhöhten Risiko für ein Mamma- und/oder Ovarialkarzinom einhergeht. Das Lynch-II-Syndrom/HNPCC-Syndrom (am häufigsten veränderten Gene: MLH1-Gen, MSH2-Gen, MSH6-Gen und PMS2-Gen) gilt als weiterer Risikofaktor (4).

Andererseits können auch protektive Faktoren genannt werden. Dazu zählt die Hypothese, dass sich eine Tubenligatur sowie eine Hysterektomie durch die damit verbundene verminderte Durchblutung des Ovars positiv auf die Entstehung eines Ovarialkarzinoms auswirken (1).

1.1.3 Klassifikation

Laut WHO-Klassifikation werden ovarielle Tumore aufgrund ihres Gewebetypus in drei Hauptgruppen unterteilt (Tabelle 1). Bis zu 70% der malignen Ovarialtumoren stammen von epithelalem Gewebe ab (2).

Tabelle 1 Einteilung ovarieller Tumore (2)

	Epitheliale Tumoren	Keimzell - tumoren	Keimstrang – Stroma - tumoren
Histogenese	Oberflächenepithel (Müller-Epithel)	Keimzellen	Stroma- und Keimstrangabkömmlinge
Häufigkeit	60-70%	10-20%	5-10%
Alter	50 Jahre	0-25 Jahre	alle Altersklassen
Typen	serös muzinös endometrioid hellzellig Brenner Tumor nicht klassifizierbar	Teratom Dysgerminom Dottersacktumor Chorionkarzinom	Fibrom Granulosazelltumor Thekazelltumor Sertoli-Tumor Leydig-Tumor

1.1.3.1 Histologische Subtypen des epithelialen Malignoms

Epitheliale Malignome werden, abhängig von ihrem histologischen Typ, in einen serösen, muzinösen, endometrioiden, klarzelligen, übergangszelligen und undifferenzierten Typ unterteilt (1).

Das seröse Adenokarzinom ist mit 50-80% der mit Abstand häufigste Ovarialkarzinomtyp, in der Mehrzahl der Fälle tritt es beidseitig auf. Es handelt sich meist um relativ große Tumoren, die solide, wie auch zystische Strukturen aufweisen (1). Unterschieden wird zwischen den häufigeren niedrigdifferenzierten und den hochdifferenzierten Karzinomen, welche weniger Mitosen und Zellatypien aufweisen (2).

Muzinöse Tumoren weisen ein hochprismatisches Epithel mit Schleimbildung auf. Handelt es sich nicht um Metastasen (meist ausgehend von Kolon, Appendix oder Pankreas), so liegt selten Bilateralität vor. Muzinöse Adenokarzinome sind gekennzeichnet durch schmutzig-gallertartige Zysten und invasives Wachstum. Meist liegen auch solide Anteile vor. (2)

Ovarialkarzinome vom endometrioiden Typ machen ca. 10% der malignen epithelialen Tumoren aus. Endometrioide Adenokarzinome liegen makroskopisch meist solide bzw. zystisch vor und weisen in der Mehrzahl einen Durchmesser von >10cm auf. (2)

Bei den klarzelligen Ovarialtumoren handelt es sich meist um Karzinome, selten um Borderline Tumore. Die Tumorzellen weisen wasserhelles Zytoplasma auf und liegen typischerweise in der sogenannten Tapeziernagelform vor. (2)

Übergangszelltumoren zählen zu einem sehr seltenen Typ des Ovarialkarzinoms mit urothelialer Differenzierung (2).

Die Mehrzahl der serösen Tumoren sind jedoch benigne: neben Zystadenomen zählen Zystadenofibrome und Oberflächenpapillome ebenfalls zu den benignen serösen Tumoren. Der größere Anteil muzinöser Tumoren (75%) ist ebenfalls benignen Entität (2).

1.1.3.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms richtet sich nach den Kriterien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), wobei die entscheidenden Parameter für die endgültige Festlegung des Stadiums der perioperative makroskopische Befund, sowie der histologische Befund sind (4). Tabelle 2 erläutert die einzelnen Stadien im Detail und stellt der FIGO-Klassifikation die Einteilung nach dem TNM-Schema gegenüber.

Tabelle 2 TNM- und FIGO-Stadieneinteilung (6)

TNM	FIGO	Ausbreitung
T1	I	Tumoren begrenzt auf Ovarien
T1a	Ia	Tumoren auf ein Ovar begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1b	Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt, Kapsel intakt, kein Tumor auf Ovaroberfläche, keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1c	Ic	Tumor auf ein oder beide Ovarien begrenzt und eine der folgenden Situationen:
	Ic1	Kapselruptur bei Operation
	Ic2	Kapselruptur vor der Operation oder Tumor an Ovaroberfläche
	Ic3	Nachweis von malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2	II	Ein oder beide Ovarien befallen, Ausbreitung im kl. Becken
T2a	Ila	Übergreifen und/oder Metastasierung in den Uterus und/oder die Tuben; keine malignen Zellen in Aszites/Peritonealspülung
T2b	Ilb	Übergreifen auf übriges Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites bzw. Peritonealspülung
T2c	Ilc	Tumor wie Ila bzw. Ilb, jedoch mit Nachweis von malignen Zellen in Aszites bzw. Peritonealspülung
T3 (N1)	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien oder primäres Peritonealkarzinom, mit zytologisch oder histologisch bestätigter Peritonealaussaat außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitonealen Lymphknotenmetastasen

T3a	IIIa1	nur positive retroperitoneale Lymphknoten (zytologisch oder histologisch verifiziert) (i) Metastasen \leq 10mm (ii) Metastasen \geq 10mm
	IIIa2	Mikroskopische Peritonealmetastasen oberhalb des kleinen Beckens mit oder ohne retroperitonealer Lymphknotenmetastasen
T3b	IIIb	Makroskopische Peritonealmetastasen oberhalb des kleinen Beckens \leq 2cm im größten Durchmesser mit oder ohne retroperitonealen Lymphknotenmetastasen
T3c (N1)	IIIc	Makroskopische Peritonealmetastasen $>$ 2cm im größten Durchmesser oberhalb des kleinen Beckens (einschließlich Kapselinfiltration von Leber und Milz) mit oder ohne retroperitonealen Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (exklusive Peritonealmetastasen) IVa maligner Pleuraerguss (zytologisch verifiziert!) IVb parenchymatöse Metastasen der Leber/Milz und extraabdominelle Metastasen einschließlich der inguinalen Lymphknoten und Lymphknoten außerhalb der Bauchhöhle
NX	-	Regionale LK nicht beurteilbar
N0	-	Keine regionalen LK-Metastasen
N1	IIIc	Regionale LK-Metastasen
M0	I-III	Keine Fernmetastasen

1.1.4 Pathogenese des Ovarialkarzinoms

Die verschiedenen histologischen Typen des Ovarialkarzinoms weisen verschiedene Entstehungsmechanismen auf. Das am häufigsten vorliegende seröse Ovarialkarzinom beispielsweise entsteht einerseits in seiner niedrig differenzierten Form aus atypischen Veränderungen des Zystenepithels, andererseits entwickeln sich die seltener vorliegenden gut differenzierten Karzinome über eine Art Adenom-Karzinom-Sequenz. Der Entstehungsmechanismus über eine Adenom- bzw. Borderline-Tumor-Zwischenstufe ist auch bei muzinösen und endometrioiden Karzinomen bekannt (2). Somit können Low-Grade-

Karzinome (Typ-I-Karzinome), welche eine Karzinogenese im Sinne einer Adenom-Karzinom-Sequenz aufweisen, von High-Grade-Karzinomen (Typ-II-Karzinome) unterschieden werden. Typ-II-Karzinome gehen häufig mit einer p53-Mutation¹ einher und weisen einen schnelleren und aggressiveren Verlauf auf (2). Vorstufen für das seröse Ovarialkarzinom konnten im Bereich des Eileiters festgestellt werden, für den endometrioiden Typ gilt es als wahrscheinlich, dass sich Vorstufen im Endometrium entwickeln beziehungsweise auf dem Boden einer Endometriose entstehen. Auch niedriggradig seröse und klarzellige Ovarialkarzinome können sich auf diese Weise entwickeln (7). Eine weitere Möglichkeit der Entstehung ovarieller Karzinome ist die Aszension von kanzerogenen Substanzen über das offene Genitalsystem, um auf diesem Wege die Ovaroberfläche zu erreichen (8).

1.1.4.1 Metastasierungsmuster des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom kann sich auf verschiedenen Wegen ausbreiten. Die am frühesten und somit auch am häufigsten vorliegende Verbreitung maligner Tumorzellen erfolgt über deren Ablösung aus dem Zölomepithel der ovariellen Oberfläche. Im weiteren Verlauf werden die Zellen über die Peritonealflüssigkeit in der Cavitas abdominalis verteilt und können sich somit im Peritoneum beziehungsweise im Mesenterium implantieren. Absiedelungen im Bereich des Omentum majus sind sehr häufig. Leber-, Magen- und Darmoberfläche sind seltener betroffen. Da das Ovarialkarzinom eine relativ geringe Invasivität besitzt, beschränkt sich die Metastasierung zunächst meist auf die Serosa, ohne Einbruch in die Organe. In mehr als 50% der Fälle liegt bei der Erstdiagnose eine Peritonealkarzinose vor (8).

Ein weiterer häufiger Ausbreitungsweg führt über das lymphatische System. Über das Ligamentum latum werden die pelvinen Lymphknoten infiltriert, während die paraaortalen beziehungsweise paracavalen Lymphknoten frühzeitig über das Ligamentum infundibulopelvicum erreicht werden (4). Bei Karzinomen, die in einem frühen Stadium diagnostiziert werden, liegt die Lymphknotenbeteiligung bei ca. 10-20%, in fortgeschrittenen Stadien ist in bis zu 70% mit einer lymphatischen Metastasierung zu rechnen. Der in dieser

¹ TP53 wird als sogenanntes Tumorsuppressorgen bezeichnet. Kommt es zu einem genetischen Defekt wird p53 vermehrt gebildet und führt über diverse Gene (zb. WAF1, GADD45, BAX) zu einer Arretierung der G1 Phase des Zellzyklus, einer DNA-Reparatur bzw. bei irreparablen DNA-Schäden zur Apoptose. Krankheiten, die ausschließlich oder hauptsächlich auf Mutationen in TP53 (dem p53-Gen) zurückzuführen sind sind z.B. das Li-Fraumeni-Syndrom, das Glioblastoma multiforme und das Nebennierenrindenzkarzinom (2).

Arbeit näher behandelte primäre Befall peripherer Lymphknotenstationen ist hingegen eher eine Seltenheit. Das Gleiche gilt für die hämatogene Streuung in Leber, Knochen und Lunge (8).

1.1.5 Klinische Symptomatik des Ovarialkarzinoms

Die Symptome des Ovarialkarzinoms sind facettenreich und vielseitig. Dies ist auch der Hauptgrund, weswegen ein Großteil der Karzinome erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Bauchschmerzen, Zunahme des Bauchumfangs im Rahmen von Tumorwachstum oder Aszitesbildung sowie andere gastrointestinale Beschwerden wie Meteorismus und Obstipation zählen zu den häufigsten Veränderungen. Weitere Symptome sind Gewichtsabnahme, aber auch Gewichtszunahme trotz Inappetenz, abnorme Blutungen, Miktionsbeschwerden, Druckgefühl im Becken und Lumbalgien. Venöse Thrombosen der unteren Extremität können ebenfalls in Zusammenhang mit einem Ovarialkarzinom auftreten. Auch ein akutes Abdomen kann der erste Hinweis auf die Erkrankung sein (4).

1.1.6 Therapie des Ovarialkarzinoms

Bei Verdacht auf ein malignes Geschehen muss eine operative Abklärung mit histologischer Diagnosesicherung erfolgen, da keine andere Untersuchung zur Sicherstellung der Diagnose eines Ovarialkarzinoms existiert (1).

Das therapeutische Vorgehen, nach Sicherung der Diagnose, konzentriert sich im Wesentlichen auf zwei Punkte: einerseits die vollständige Entfernung des Tumors sowie etwaiger Metastasen, andererseits eine darauffolgende, adjuvante Chemotherapie. Dabei spielt die Größe des Resttumors nach der Primäroperation eine wichtige Rolle: je kleiner der Resttumor (im Idealfall R0-Resektion), desto positiver ist die Prognose bezüglich Langzeitüberleben (9) (10).

Eine neoadjuvante Chemotherapie als alternativer Therapieansatz soll herangezogen werden, wenn eine primäre Operation nicht möglich erscheint, wie z.B. bei großer Tumorlast im Oberbauch. Der operative Eingriff zur Therapie des Ovarialkarzinoms bedarf viel Erfahrung und sollte nur an dafür spezialisierten Zentren durchgeführt werden (4). Die systematische Lymphadenektomie wird in der Mehrzahl der Radikaloperationen durchgeführt, wenn es sich um eine R0-Resektion handelt beziehungsweise der Tumorrest mikroskopisch ist (11). Der retroperitoneale Lymphknotenstatus sollte in der Beurteilung des FIGO-Stadiums ebenfalls berücksichtigt werden (1). Die Frage, inwiefern eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie das Gesamtüberleben beeinflusst, gilt nach wie vor als umstritten (4). Angioli et al. zeigten in

ihrer Studie jedoch, dass 22% aller untersuchten Frauen, die sich einer systematischen Lymphadenektomie in einem Frühstadium unterzogen, durch den Befund der Lymphknoten in ein höheres Stadium, als zuvor vermutet, eingestuft werden konnten. Diese Tatsache wirkt sich in weiterer Folge auf die Entscheidung einer Chemotherapie aus. Bei systematischen Lymphadenektomien in fortgeschrittenen Stadien konnte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben der Patientinnen nachgewiesen werden (12).

Im Rahmen einer Radikaloperation erfolgt meist die beidseitige Adnexektomie, die Hysterektomie, sowie die oben erwähnte Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Häufig wird auch noch eine Peritonektomie, Omentektomie, sowie verschiedenste Formen der Darmresektion (Appendektomie, sowie Resektionen im ileozäkalen Übergang, im rektosigmoidalen Bereich und im Kolonbereich) vorgenommen (4).

Nach der erfolgten Operation gehört eine weitere Behandlung durch eine adjuvante Chemotherapie zum Standardtherapieverfahren. Ausgenommen sind hier nur Ovarialkarzinome im FIGO-Stadium Ia mit einem G1-Differenzierungsgrad (1). Der Erfolg der Chemotherapie hängt einerseits von der vorliegenden Tumorbiologie und der damit verbundenen Chemosensitivität des Tumors ab, andererseits von der Art der vorausgegangenen Therapie (zytostatische Vorbehandlung), sowie vom Durchmesser des Resttumors. Resttumore $> 1\text{cm}$ neigen durch ihre schlechte Gefäßversorgung und dem nur sehr kleinen Anteil proliferierender Zellen oft zu einer Resistenz gegen Chemotherapeutika (4). Mikroskopisch kleine Tumorreste hingegen weisen prinzipiell eine viel höhere Sensitivität gegenüber einer Chemotherapie als größere Tumorherde auf. Neben der adjuvanten Therapie, welche also nach vollständiger makroskopischer operativer Entfernung allen Tumorgewebes angestrebt werden sollte, um etwaige mikroskopische Tumorreste zu eliminieren, steht auch noch die Option einer primären Chemotherapie mit anschließender operativer Tumorentfernung (Intervalloperation) zu Verfügung. Die dritte Möglichkeit einer Chemotherapie stellt die palliative Therapie dar, welche durch eine Reduktion der Tumormasse zu einer möglichen Lebensverlängerung beziehungsweise zu einer verbesserten Lebensqualität beitragen kann (4). Eine Chemotherapie sollte vom Verlauf des Tumormarkers CA-125 abhängig gemacht werden (13) (14). Das Standardchemotherapeutikum für Patientinnen mit einem frühen Ovarialkarzinom ist Carboplatin, verabreicht für vier bis sechs Zyklen. Zur adjuvanten Chemotherapie höherer Stadien ist die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel Therapie der Wahl. So kann in ca. 70% der Fälle eine Tumorremission, bzw. in 80% eine Aszitesrückbildung erreicht werden (15)

1.1.7 Prognose des Ovarialkarzinoms

Im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumorerkrankungen hat das Ovarialkarzinom das deutlich schlechteste Outcome – mehr als 60% der Patientinnen erleiden ein Rezidiv.

Die Prognose des Ovarialkarzinoms hängt von vielen Faktoren ab.

Prognosekriterien sind:

- das Erkrankungsstadium
- der Epitheltyp des Tumors
- das pathologische Grading
- die Größe des postoperativ verbleibenden Resttumors

Die 5-Jahresüberlebensrate variiert zwischen ca. 80% im Stadium IA und nur noch 25% im Stadium III (8) . Im FIGO-Stadium IV liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 14% (16). Die Relevanz der jeweiligen prognostischen Kriterien sind vom Stadium der Erkrankung abhängig: während im FIGO-Stadium III und IV die Größe des postoperativen Tumorrests (als Maß wird der maximale Durchmesser der größten verbliebenen Tumorabsiedelung herangezogen) der mit Abstand aussagekräftigste Parameter ist, spielt im FIGO-Stadium I und II das histologische Grading eine viel bedeutendere Rolle, da postoperativ praktisch immer eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann. Frauen ab dem 50. Lebensjahr haben eine schlechtere Prognose. Während die Höhe des Tumormarkers CA-125 präoperativ keine Angaben über den weiteren Krankheitsverlauf zulässt, kann die Geschwindigkeit der Abnahme des Tumormarkers in die Prognose miteinbezogen werden (4).

2 Material und Methoden

Für die Erstellung dieser retrospektiven Arbeit wurden Patientinnendaten von 1979 bis 2007 herangezogen. Eingeschlossen wurden Frauen, die an der Klinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Graz aufgrund eines Ovarialkarzinoms behandelt wurden. Alle in diesem Zeitraum erkrankten Frauen wurden über digitale Datenbanken (MEDOCS®) bzw. durch archivierte Patientenakten erfasst.

Im weiteren Verlauf wurden in einem ersten Schritt jene Patientinnen gefiltert, welche sich im FIGO-Stadium IV befanden; diese Patientinnendaten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst, anonymisiert und codiert. Daraus wurden zwei Patientinnengruppen erstellt: die Gruppe jener Patientinnen, die eine primäre Metastasierung einer peripheren Lymphknotenregion aufwiesen und jene Frauen, welche zwar auch unter einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IV litten, aber bei welchen kein primärer Befall peripherer Lymphknotenregionen nachgewiesen wurde.. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass 15 Patientinnen primäre Metastasen in peripheren Lymphknotenregionen aufwiesen, 190 Frauen wiesen Kriterien der zu vergleichenden Patientinnengruppe auf.

Durchgeführt wurde einerseits ein Gruppenvergleich zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit und ohne primären Lymphknotenbefall und andererseits – mittels tabellarischer Auflistung – ein Vergleich der Patientinnen innerhalb der Gruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall untereinander. Als relevante präoperative Parameter wurden Laborwerte (CA 125, Hb, Hkt, Ferritin), aber auch Thoraxröntgenbefunde, Parität, Menarche und Alter herangezogen. Als perioperative Parameter galten Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp, Tumorart, Duodenumbefall, Colonbefall und Sigmabefall. Postoperative Parameter waren schließlich das Vorliegen einer adjuvanten Chemotherapie, die Platinhaltigkeit der Chemotherapie, die Anzahl der Chemotherapiezyklen, Beobachtungsdauer seit Diagnosestellung, der derzeitige Krankheitsstatus der Patientin und der Karnofsky-Index. Diese Ergebnisse wurden im Anschluss daran mit relevanter Literatur und Lehrbüchern verglichen.

3 Ergebnisse

Präoperative Parameter

Der Median des Alters bei Diagnosestellung lag in der Patientinnengruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall immer etwas unter jenem der Patientinnen ohne primär peripheren Lymphknotenbefall (Tabelle 3). Die größte Subgruppe der Patientinnen mit primärem Lymphknotenbefall waren Patientinnen zwischen 60 und 79 Jahren.

Der Median des Karnofsky Index bei Diagnosestellung lag bei Patientinnen mit primär peripherem LK-Befall mit 90% etwas höher als bei der zu vergleichenden Patientinnengruppe, wo dieser bei 80% lag.

In Tabelle 4 werden die präoperativen Laborparameter der Patientinnen in der Gruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall mit jenen Parametern der Patientinnen ohne primär peripheren Lymphknotenbefall verglichen.

Eine CA-125 Bestimmung wurde bei der Subgruppe mit primär peripherem LK-Befall nur bei 5 Patientinnen vorgenommen. Der Median lag bei 255 U/ml. In der Vergleichsgruppe wurde eine CA-125-Bestimmung bei 78 Patientinnen durchgeführt – der Median lag bei 1665 U/ml. Sowohl der präoperative Hämoglobin (Hb) als auch der Hämatokrit (Hkt) Wert wurde in der Gruppe der Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall nur bei 3 Patientinnen dokumentiert (Pat. 2: 18,8 g/dl – 32,8 %; Pat 4: 9,8g/dl – 30,8%; Pat 8: 13 g/dl – 39,7%).

Auch der präoperative Ferritin Wert wurde selten in der Gruppe von Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall dokumentiert (n=5; der Median betrug 1443ng/ml). Der Median der Vergleichsgruppe (n=49) lag bei 246 ng/ml.

Nur bei 7 der 15 Patientinnen wurde ein präoperatives Thoraxröntgen durchgeführt. 5 davon waren unauffällig.

Sowohl die Parität, als auch die Menarche betreffend gab es keine wesentlichen Unterschiede in den beiden Gruppen zu erkennen (Tabelle 5).

Perioperative Parameter

Bezüglich Tumorart entsprach der größte Anteil (87% vs. 89%) - sowohl in der Patientinnengruppe mit, als auch in jener ohne primären Befall peripherer Lymphknotenregionen – einem Ovarialkarzinom.

Ebenfalls in beiden Patientinnengruppen war der Großteil der Karzinome von seröser Histologie – 72% in der Patientinnengruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall 66% in der

Vergleichsgruppe. Die zweitgrößte Gruppe in beiden Fällen waren mit 14% bzw. 13% histologisch undifferenzierte Tumore.

Die Mehrheit der Patientinnen in beiden Gruppen wiesen einen Differenzierungsgrad G3 auf– 69% in der Gruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall und 77% in der Vergleichsgruppe (Tabelle 6).

Eine Darmresektion wurde bei Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall öfters durchgeführt als bei der zu vergleichenden Patientinnengruppe. Eine genaue Einteilung der befallenen Darmabschnitte ist Tabelle 7 zu entnehmen.

In der Gruppe mit primär peripher befallenen Lymphknoten waren jeweils 40% der pelvinen, sowie paraaortalen Lymphknoten befallen. Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknotenregionen wiesen einen Befall der pelvinen Lymphknoten in 81% und der paraaortalen Lymphknoten in 77% der Fälle auf (Tabelle 8).

Postoperative Parameter

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen beider Gruppen erhielt adjuvante Chemotherapie. Nur 13% der Patientinnen ohne Vorliegen eines primär peripheren Lymphknotenbefalls erhielt keine adjuvante Therapie.

In der Patientinnengruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall erhielten 71% eine platinhaltige Chemotherapie, in der Vergleichsgruppe waren es 87%. Die Anzahl der durchgeführten Chemotherapie-Zyklen lag meist bei 6.

Die Beobachtungsdauer in der Patientinnengruppe mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen lag im Median bei 13 Monaten, in der Vergleichsgruppe waren es 11 Monate.

In der Gruppe der Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall sind die meisten Frauen (60%) an der Krankheit verstorben, in der Vergleichsgruppe waren es 77%. Genauere Verläufe sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Der Zusammenhang zwischen aktuellem Status und Beobachtungsdauer der Patientinnen wird in Abbildung 1 und Abbildung 2 noch einmal graphisch dargestellt.

Das mediane Überleben beider Gruppen wird in Tabelle 10 dargestellt. Dabei zeigte sich dass, Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall um ca. 2 Monate länger überlebt haben.

Tabelle 3 Vergleich von Alter und Karnofsky Index bei Diagnosestellung zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Präoperative Parameter I							
Primärer Befall peripherer LK			Kein primärer Befall peripherer LK				
Alter							
n=15	Alter	Pat.-Anzahl		n=190	Alter	Pat.-Anzahl	
	20-29J	1	7%		20-29J	1	1%
	30-39J	0	0%		30-39J	1	1%
	40-49J	3	20%		40-49J	20	11%
	50-59J	2	13%		50-59J	47	25%
	60-69J	4	27%		60-69J	73	38%
	70-79J	5	33%		70-79J	40	21%
					80-89J	7	4%
					90-99J	1	1%
Alter							
n=15	Median		62	n=190	Median		63
	Mittelwert		59		Mittelwert		62
	Min		21		Min		22
	Max		78		Max		90
Karnofsky-Index							
n=15	Median		90	n=187	Median		80
	Mittelwert		87		Mittelwert		78
	Min		70		Min		50
	Max		100		Max		100

Tabelle 4 Vergleich von Cancer-Antigen 125 (CA-125), Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und Ferritin zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Präoperative Parameter II				
Primärer Befall peripherer LK			Kein primärer Befall peripherer LK	
CA 125 (U/ml)				
n=5			n=78	
	Median	255 U/ml	Median	1665 U/ml
	Mittelwert	624 U/ml	Mittelwert	2339 U/ml
	Min	88 U/ml	Min	17 U/ml
	Max	2230 U/ml	Max	10000 U/ml
Hb (g/dl)				
n=3			n=88	
	Median	11 g/dl	Median	13 g/dl
	Mittelwert	11 g/dl	Mittelwert	12 g/dl
	Min	10 g/dl	Min	8 g/dl
	Max	13 g/dl	Max	16 g/dl
Hkt (%)				
n=8			n=75	
	Median	33%	Median	39%
	Mittelwert	34%	Mittelwert	38%
	Min	31%	Min	23%
	Max	40%	Max	49%
Ferritin (ng/dl)				
n=5			n=49	
	Median	1443 ng/ml	Median	246 ng/ml
	Mittelwert	1444 ng/ml	Mittelwert	311 ng/ml
	Min	107 ng/ml	Min	6 ng/ml
	Max	2780 ng/ml	Max	1010 ng/ml

Tabelle 5 Vergleich von Thoraxröntgenbefunden bei Diagnosestellung, Parität und Menarche zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregion und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Präoperative Parameter III							
Primärer Befall peripherer LK				Kein primärer Befall peripherer LK			
Thorax-Röntgenbefunde							
n=7	Pat.-Anzahl			n=113	Pat.-Anzahl		
	unauffällig	5	71%		unauffällig	37	33%
	Lungenmetastasen	1	14%		Lungenmetastasen	10	9%
	maligner Pleuraerguss	1	14%		maligner Pleuraerguss	65	58%
Parität							
n=12	Pat.-Anzahl			n=168	Pat.-Anzahl		
	Nulliparität	2	17%		Nulliparität	35	21%
	Multiparität	10	83%		Multiparität	133	79%
Menarche (Jahre)							
n=10	Alter	Pat.-Anzahl		n=152	Alter	Pat.-Anzahl	
	11	1	10%		11	5	3%
	12	1	10%		12	18	12%
	13	1	10%		13	21	14%
	14	3	30%		14	51	34%
	15	1	10%		15	24	16%
	16	1	10%		16	16	11%
	17	1	10%		17	9	6%
	19	1	10%		18	5	3%
					19	2	1%
					20	1	1%

Tabelle 6 Vergleich von Tumorart, Histologie und Differenzierungsgrad des Karzinoms zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Perioperative Parameter I						
Primärer Befall peripherer LK				Kein primärer Befall peripherer LK		
Tumorart						
n=15	Pat.-Anzahl			n=190	Pat.-Anzahl	
	Ovarialkarzinom	13	87%	Ovarialkarzinom	169	89%
	Tubenkarzinom	2	13%	Tubenkarzinom	4	2%
				Primäres Peritonealkarzinom	9	5%
				Keimzelltumor des Ovars	1	1%
				Neuroendokrines OvarialCa	1	1%
				Sarkom des Ovars	2	1%
				Metas. im Ovar (Krukenberg)	3	2%
Histologie des Karzinoms						
n=14	Pat.-Anzahl			n=180	Pat.-Anzahl	
	serös	10	72%	serös	118	66%
	undifferenziert	2	14%	undifferenziert	21	12%
	endometroid	1	7%	endometroid	8	4%
	klarzellig	1	7%	klarzellig	5	3%
				muzinös	4	2%
				andere	8	4%
				Adeno-Ca (nicht näher beschrieben)	16	9%
Differenzierungsgrad						
n=13	Pat.-Anzahl			n=148	Pat.-Anzahl	
	G1	0	0%	G1	11	7%
	G2	4	31%	G2	23	16%
	G3	9	69%	G3	114	77%

Tabelle 7 Vergleich von makroskopischen Duodenum-, Colon- und Sigmabefall, sowie der Durchführung einer Darmresektion zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Perioperative Parameter II					
Primärer Befall peripherer LK			Kein primärer Befall peripherer LK		
Makroskopischer Duodenum-Befall					
n=13	Pat.-Anzahl		n=155	Pat.-Anzahl	
	ja	5 38%		ja	98 63%
	nein	8 62%		nein	57 37%
Makroskopischer Colon-Befall					
n=13	Pat.-Anzahl		n=154	Pat.-Anzahl	
	ja	7 54%		ja	94 61%
	nein	6 46%		nein	60 39%
Makroskopischer Sigma-Befall					
n=13	Pat.-Anzahl		n=155	Pat.-Anzahl	
	ja	7 54%		ja	116 75%
	nein	6 46%		nein	39 25%
Darmresektion					
n=12	Pat.-Anzahl		n=184	Pat.-Anzahl	
	ja	6 50%		ja	42 23%
	nein	6 50%		nein	142 77%

Tabelle 8 Vergleich von pelvinem und paraaortalem Lymphknotenstatus (LK-Status), sowie postoperativem Tumorrest und dem Vorliegen von Aszites zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Perioperative Parameter III					
Primärer Befall peripherer LK			Kein primärer Befall peripherer LK		
pelviner LK-Status					
n=15	Pat.-Anzahl		n=43	Pat.-Anzahl	
	positiv	6 40%		positiv	35 81%
	Nicht bekannt	9 60%		negativ	8 19%
paraaortaler LK-Status					
n=15	Pat.-Anzahl		n=39	Pat.-Anzahl	
	positiv	5 33%		positiv	30 77%
	negativ	1 7%		negativ	9 23%
	nicht bekannt	9 60%			
Postoperativer Resttumor					
n=14	Pat.-Anzahl		n=165	Pat.-Anzahl	
	>2cm	9 64%		>2cm	102 62%
	<2cm	1 7%		<2cm	26 16%
	0cm	4 29%		0cm	37 22%
Aszites (klinisch/sonographisch)					
n=15	Pat.-Anzahl		n=174	Pat.-Anzahl	
	nein	7 47%		nein	26 15%
	<500ml	3 20%		>500ml	129 74%
	>500ml	5 33%		<500ml	19 11%

Tabelle 9 Vergleich von Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, Platinhaltigkeit der Therapie, Anzahl der Chemotherapiezyklen, Beobachtungsdauer und aktueller Stautus zwischen Patientinnen im FIGO Stadium IV mit primärem Befall peripherer Lymphknoten (LK) -regionen und Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknoten.

Postoperative Parameter					
Primärer Befall peripherer LK			Kein primärer Befall peripherer LK		
adjuvante Chemotherapie					
n=14	Pat.-Anzahl		n=127	Pat.-Anzahl	
	ja	14 100%	ja	111	87%
	Nein	0 0%	nein	16	13%
platinhaltige Chemotherapie					
n=14	Pat.-Anzahl		n=127	Pat.-Anzahl	
	ja	10 71%	ja	111	87%
	nein	4 29%	nein	16	13%
Anzahl der (First - line) Chemotherapiezyklen					
n=14	Pat.-Anzahl		n=114	Pat.-Anzahl	
	1-3	6 43%	1-3	29	25%
	4-6	5 36%	4-6	59	52%
	>7	3 21%	>7	26	23%
Beobachtungsdauer ab Diagnose					
n=15	Median		n=181	Median	
	Mittelwert	12,9 Mon.	Mittelwert	11 Mon.	22,2 Mon.
		24,3 Mon.			
Aktueller Status der Patientinnen					
n=15	Status	Pat.-Anzahl	n=187	Status	Pat.-Anzahl
	Alive with disease	5 33%	Alive with disease	26	14%
	Dead of disease	9 60%	Dead of disease	144	77%
	Intercurrent death	0 0%	Intercurrent death	3	2%
	No evidence of disease	1 7%	No evidence of disease	14	7%

Abbildung 1 Aktueller Status aller Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknotenregionen im Vergleich zur Gesamtbeobachtungszeit.

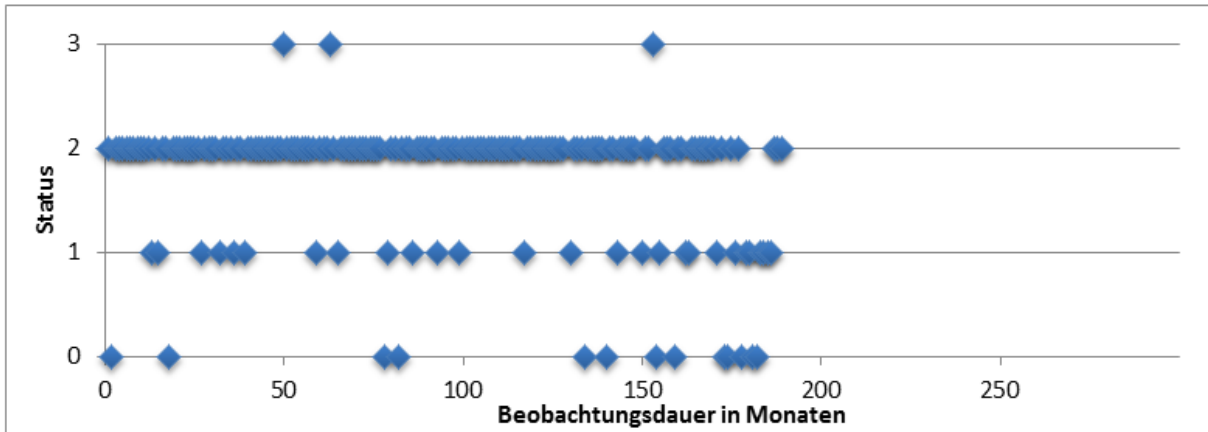


Abbildung 2 Aktueller Status aller Patientinnen mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen im Vergleich zur Gesamtbeobachtungsdauer.

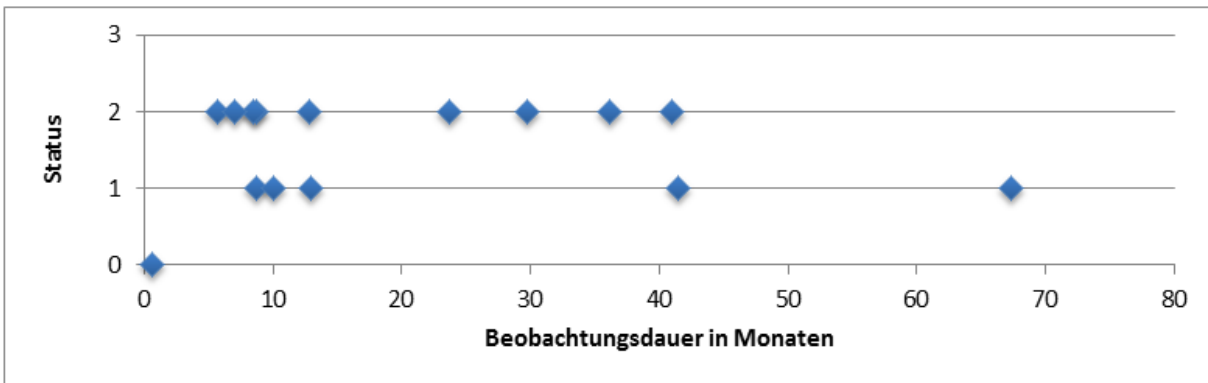


Tabelle 10 Medianes Überleben von Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV erkrankten in Abhängigkeit vom peripheren Lymphknotenbefall.

Medianes Überleben von Pat. mit primären Befall peripherer Lymphknoten	Medianes Überleben von Pat. ohne primären Befall peripherer Lymphknoten
n=15 Median = 12,9 Mon. (0,6 – 67,3)	n=181 Median = 11 Mon. (0 – 270)

In den nachstehenden Tabellen (Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13) werden relevante prä-, peri- und postoperative Daten der 15 Patientinnen mit primärer Manifestation in peripheren Lymphknotenregionen noch einmal separat dargestellt. Die Erstmanifestationsregion lag bei vier Patientinnen in supraclavikulären Lymphknoten, bei fünf Patientinnen in axillären Lymphknoten, sechs weitere wiesen primär pathologische inguinale Lymphknoten auf.

Tabelle 11 Auflistung relevanter präoperativer Parameter in der Gruppe der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IV erkrankt sind und einer primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen aufweisen. LK steht dabei für „Lymphknoten“, n.b. für „nicht bekannt“.

Präoperative Parameter				
Fall-Nr.	Erstmanifestation	Alter	CA 125	Karnofsky-Index
1	supraclav. LK	63 J	n.b.	80
2	supraclav. LK	62 J	2230 U/ml	90
3	supraclav. LK	63 J	153 U/ml	100
4	supraclav. LK, Leber	56 J	n.b.	90
5	axill. LK	54 J	n.b.	90
6	axill. LK	66 J	150 U/ml	90
7	axill. LK	76 J	181 U/ml	90
8	axill. LK	48 J	1260 U/ml	90
9	axill. LK, ing. LK, Lunge	21 J	n.b.	70
10	ing. LK	78 J	n.b.	80
11	ing. LK, Pleura	70 J	n.b.	90
12	ing. LK	62 J	329 U/ml	90
13	ing. LK, Pleura, Leber	74 J	600 U/ml	90
14	ing. LK, Leber	61 J	87,5 U/ml	80
15	ing. LK, Nabel	45 J	n.b.	90

Tabelle 12 Relevante perioperative Parameter in der Gruppe der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV erkrankt sind und eine primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen aufweisen. LK = Lymphknoten, n.b. = nicht bekannt, Met.= Metastasen, neg.=histologisch kein LK-Befall, pos.=histologisch LK-Befall, - = klinisch unauffällig.

Perioperative Parameter												
Fal-Nr.	Erst-manifestation	LK (pelvin)	LK (paraaortal)	LK (inguinal)	LK (supra-clavikulär)	LK (axillär)	Andere Manifestationsorte	Aszites	Histologie	Diff. Grad	Resttumor	Makroskopischer Darmbefall
1	supraclav. LK	-	-	-	-	-	keine	> 500ml	serös	G3	>2cm	ja
2	supraclav. LK	pos.	pos.	-	pos.	-	keine	nein	undiff.	G3	>2cm	ja
3	supraclav. LK	pos.	pos.	-	pos.	-	keine	< 500ml	klarzellig	G3	0cm	nein
4	supraclav. LK, Leber	-	-	-	pos.	-	Leber	nein	undiff.	G3	>2cm	-
5	axilläre LK	pos.	pos.	-	-	pos.	keine	nein	serös	n.b.	0cm	ja
6	axilläre LK	-	-	-	-	pos.	keine	< 500ml	serös	G3	<2cm	nein
7	axilläre LK	-	-	-	-	pos.	keine	nein	serös	G3	0cm	ja
8	axilläre LK	-	-	-	-	pos.	keine	> 500ml	endometr.	G3	>2cm	Ja
9	axill., ing. LK, Lunge	-	-	pos.	-	pos.	Lunge	> 500ml	serös	G2	>2cm	ja
10	inguinale LK	-	-	pos.	-	-	keine	nein	n.b.	n.b.	-	-
11	ing. LK, Pleura	pos.	pos.	pos.	-	-	keine	> 500ml	serös	G2	>2cm	ja
12	inguinale LK	-	-	pos.	-	-	keine	nein	serös	G3	0cm	nein
13	ing. LK, Pleura, Leber	-	-	pos.	-	-	Leber, Pleura	> 500ml	serös	G2	>2cm	ja
14	ing. LK, Leber	pos.	neg.	pos.	-	-	Leber.	< 500ml	serös	G2	>2cm	nein
15	ing. LK, Nabel	pos.	pos.	pos.	-	-	Nabel.	nein	serös	G3	>2cm	ja

Tabelle 13 Relevante postoperative Parameter in der Gruppe der Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium IV erkrankt sind und eine primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen aufweisen. LK steht dabei für „Lymphknoten“, (n.b. = nicht bekannt, Gem.= Gemcitabine, Mitox.= Mitoxantron, Eto.= Etoposide, Carbo.= Carboplatin, Doce.= Docetaxel, Cispl.=Cisplatin, Doxo.= Doxorubicin, Cyclophos.= Cyclophosphamid, Paclit.=Paclitaxel,Epi.= Epirubicin)

Postoperative Parameter						
Fall-Nr.	Erstmanifestation	First line Chemotherapie/ platinhaltig	First line Chemotherapie-Zyklen	First line Chemotherapie	Beobachtungsdauer ab Diagnose	Status
1	supraclav. LK	ja/nein	4	Gemzar/ Mitox.	9 Mon.	Dead of disease
2	supraclav. LK	ja/nein	10	Eto.	13 Mon.	Dead of disease
3	supraclav. LK	ja/ja	6	Carbo/ Doce.	42 Mon.	Alive with disease
4	supraclav. LK, Leber	ja/ja	3	Carbo./ Eto.	6 Mon.	Dead of disease
5	axill. LK	ja/ja	15	Cispl./Doxo./ Cyclophos.	24 Mon.	Dead of disease
6	axill. LK	ja/ja	2	Carbo./ Paclit.	9 Mon.	Alive with disease
7	axill. LK	ja/ja	6	Carbo.	1 Mon.	Alive with disease
8	axill. LK	ja/ja	2	Carbo/ Cyclophos.	7 Mon.	Dead of disease
9	axill., ing. LK, Lunge	ja/ja	2	Cispl./ Cyclophos.	13 Mon.	Alive with disease
10	ing. LK	n.b.	n.b.	n.b.	36 Mon.	Dead of disease
11	ing. LK, Pleura	ja/ja	2	Cispl./ Doxo./ Cyclophos.	41 Mon.	Dead of disease
12	ing. LK	ja/ja	6	Carbo.	10 Mon.	Alive with disease
13	ing. LK, Pleura, Leber	ja/nein	3	Gem./ Mitox.	67 Mon.	Alive with disease
14	ing. LK, Leber	ja/ja	4	Carbo./ Cyclophos.	9 Mon.	Dead of disease
15	LK, Nabel	ja/nein	7	Cyclophos./ Epi.	30 Mon.	Dead of disease

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden Patientinnen analysiert, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV erkrankten und an der Klinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Graz zwischen 1979 und 2007 behandelt wurden. In unserem Kollektiv wiesen 15 von 205 Patientinnen einen primären Befall peripherer Lymphknoten, wie zum Beispiel supraclaviculäre oder inguinale Metastasen, auf. Dies spiegelt auch die Daten aus internationaler Literatur wieder (17) (18) (19). Fachliteratur zu diesem Thema liegt nur sehr spärlich vor.

Verglichen wurde diese kleine Patientengruppe von 15 Patientinnen mit allen anderen Frauen, die an einem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV erkrankten und keinen primär peripheren Lymphknotenbefall aufwiesen:

Aufgrund der unausgeglichene Patientinnenanzahl der beiden Gruppen (15 Patientinnen versus 190 Patientinnen) ist ein direkter Vergleich in vielen Punkten nur eingeschränkt möglich. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit sollten vielmehr als Indikator denn als Ergebnis gesehen werden und Anstoß zu größeren Studien zu diesem seltenen, aber sehr relevanten Thema sein:

Die Wahrscheinlichkeit, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, ist zwischen dem 50. – 70. Lebensjahr am größten (1). Das mediane Alter beider Patientinnengruppen lag mit 62 Jahren bei Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall und 63 Jahren bei Patientinnen der Vergleichsgruppe genau in diesem Bereich.

Nach Cooper et al. sind die präoperativen CA-125 Spiegel sehr aussagekräftig in Hinsicht auf die 5 - Jahres - Überlebensrate der Patientinnen, korrelieren aber nicht mit dem Erfolg einer R0-Resektion. Der Median des präoperativen CA-125 Werts in den Stadien III und IV lag bei ihrer Studie bei 893U/ml (20). In unserer Analyse wies die Patientinnengruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall einen medianen CA-125 Wert von 255 U/ml (n=5) auf, bei allen übrigen Frauen im Stadium IV lag der Median bei 1665 U/ml (n=78).

Nach Pinto et al. stellt der präoperative Ferritinwert keinen Tumormarker für ein Ovarialkarzinom dar. In unserem Kollektiv wurde Ferritin eher selten dokumentiert und aus diesem Grund ist ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht möglich. Ebenso wurden präoperative Hämoglobin- bzw. Hämatokritwerte selten dokumentiert, aber auch vergleichbare Literatur diesbezüglich ist auch nur sehr spärlich bis kaum vorhanden.

Das Alter bei Menarche scheint kein Risikofaktor zu sein (21); in unserer Analyse setzte die Menarche in beiden Patientinnengruppen im größeren Anteil mit dem 14. Lebensjahr ein.

Infertilität und Nulliparität wirken sich negativ auf das Entstehungsrisiko aus, Multiparität vermindert somit das Risiko einer Entstehung eines Ovarialkarzinoms (22). In unserer Analyse waren 83% bzw. 79% der Patientinnen Multiparae.

Das niedrigdifferenzierte seröse Adenokarzinom ist mit 50-80% der häufigste histologische Subtyp (1) (23). Auch in unserer Untersuchung wurde dies bestätigt. Sowohl in der Gruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall (72% serös, 69% G3) als auch in der Gruppe ohne primär peripheren Lymphknotenbefall (66% serös, 77% G3) waren die niedrigdifferenzierten serösen Karzinome die häufigsten. Histologisch an zweiter Stelle lagen die undifferenzierten Karzinome (14% in der Gruppe mit primärem Befall peripherer Lymphknotenregionen und 12% ohne primären Befall peripherer Lymphknotenregionen).

In 30-50% der Fälle sind im fortgeschrittenen Stadium eines Ovarialkarzinoms Darmresektionen vorzunehmen (24). Diese Angabe deckt sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen unserer beider Patientinnengruppen. In unserem Kollektiv wurde bei 50% der Patientinnen mit primär peripherem Lymphknotenbefall eine Darmresektion vorgenommen und in 23% der Patientinnen ohne primären Befall peripherer Lymphknotenregionen.

Nach Petru et al. steigt der Befall retroperitonealer Lymphknoten mit dem intraabdominellen Stadium – im Stadium IV waren in einer Studie von Burghardt et al. 82% der pelvinen und 73% der paraaortalen Lymphknoten befallen (25). Unsere Zahlen liegen etwas unter diesen Werten.

Eine R0-Resektion konnte in den beiden Patientinnengruppen nur in 29% beziehungsweise in 22% erreicht werden. Auch im FIGO Stadium IV ist die Resttumorgröße ein wichtiger prognostischer Parameter. Die makroskopische Tumorfreiheit muss Ziel des chirurgischen Eingriffs sein - Ataseven et al. konnten in ihrer Studie eine R0-Resektion im FIGO Stadium IV in 54,9% der Fälle nachweisen (26).

Ayantunde et al. untersuchten in ihrer Studie verschiedene Karzinome und das Auftreten von Aszites. Es stellte sich heraus, dass Aszites am häufigsten in Verbindung mit einem Ovarialkarzinom vorkam (36,7%) (27). Auch in unserer Analyse trat Aszites mit einer hohen Häufigkeit auf.

Die überwiegende Mehrheit beider Patientinnengruppen unterzog sich in unserer Analyse einer adjuvanten, meist platinhaltigen, first line Chemotherapie. Kehoe et al. konnten zeigen, dass in

fortgeschrittenen Stadien eines Ovarialkarzinoms eine neoadjuvante Chemotherapie kein schlechteres Outcome im Bezug auf die Überlebensrate aufweist als ein primäres Debulking mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (28). Der größte Anteil unserer Patientinnen unterzog sich – wie in den S3-Richtlinien empfohlen – 6 Zyklen (29).

Die Beobachtungsdauer und somit das Gesamtüberleben lag bei der Patientinnengruppe mit primär peripherem Lymphknotenbefall bei 12,9 Monaten, in der Vergleichsgruppe waren es 11 Monate.

FALLBERICHTE AUS DER LITERATUR VON PATIENTINNEN MIT PRIMÄREM BEFALL PERIPHERER LYMPHKNOTENREGIONEN

Hockstein et al. berichten über eine 78-jährige Patientin, bei welcher im Zuge einer Routine-Mammographie ein vergrößerter Lymphknoten festgestellt wurde - die Biopsie ergab ein Adenokarzinom, woraufhin man einen 6 cm großen Ovarialtumor entdeckte. Das initiale Vorliegen einer isolierten peripheren Lymphknotenmetastase wurde auch hier als sehr ungewöhnlich bewertet (17).

Ein weiterer Fallbericht beschreibt eine 49-jährige Patientin, welche einen vergrößerten supraklavikulären Lymphknoten links als Erstmanifestationsort für ein Adenokarzinom des Ovars aufwies (18).

Ceccarelli et al. berichten ebenfalls über eine 48-jährige Patientin, die sich, als einzig klinische Manifestation, mit einem geschwollenen axillären Lymphknoten präsentierte (19).

2006 wurde ein erster Fall von beidseitigem Befall der inguinalen Lymphknoten als Erstmanifestation im Rahmen eines Ovarialkarzinoms präsentiert. Auch ein Befall peripherer Lymphknoten in einem frühen Stadium ist möglich (30).

Yang et al. veröffentlichten einen Fallbericht von einer 54-jährigen Patientin, die als einzige Manifestation eines Ovarialkarzinoms eine einseitige Schwellung in der Leiste aufwies. In seltenen Fällen können sich isolierte Lymphknotenmetastasen über lymphatischen, aber auch hämatogenen Weg außerhalb der Peritonealhöhle ansiedeln (31).

4.1 Konklusion

Das Vorliegen einer primären Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen bei Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV ist eine Seltenheit. Auch einschlägige Literatur liefert nur wenige Informationen zu diesem Thema. Trotz der kleinen Anzahl an betroffenen Patientinnen ist es aber wichtig, sich diesem Thema zu widmen. Anhand unserer Analyse zeigte sich, dass sich der Krankheitsverlauf mit und ohne primäre Manifestation peripherer Lymphknotenmetastasen ähnlich gestaltet. Die mediane Überlebensdauer scheint nicht wesentlich vom Vorliegen bzw. Fernbleiben primär peripherer Lymphknotenmetastasen abhängig zu sein. Aufgrund der relativ kleinen Patientinnengruppe konnten statistische Vergleiche in vielen Fällen nicht gezogen werden. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl wären zu begrüßen und würden weitere Schlüsse zulassen.

5 Literaturverzeichnis

1. Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. Auflage: 3. Aufl. 2011. Berlin u.a.: Springer; 2011. 300 p.
2. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie. Auflage: 4. München etc.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008. 1392 p.
3. STATISTIK AUSTRIA - Eierstock [Internet]. [cited 2015 Feb 27]. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/eierstock/index.html
4. Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A. Die Gynäkologie. Auflage: 3., vollst. überarb. & erweiterte Aufl. 2013. Berlin: Springer; 2012. 1252 p.
5. Zahid M, Beseler CL, Hall JB, LeVan T, Cavalieri EL, Rogan EG. Unbalanced estrogen metabolism in ovarian cancer: Unbalanced estrogen metabolism in ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2014 May 15;134(10):2414–23.
6. AGO Austria. Klassifikation maligner gynäkologischer Tumoren (Stand 2014) [Internet]. Available from: http://ago-austria.at/fileadmin/dateien/PDF/Folder_gyn_Tumoren_GSK_90x180mm_print_140414.pdf
7. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385–94.
8. Weyerstahl T, Stauber M. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. Auflage: 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013.
9. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1998 May;69(2):103–8.
10. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001 Sep;82(3):532–7.
11. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic Lymphadenectomy for Survival in Epithelial Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):520–8.
12. Angioli R, Plotti F, Palaia I, Calcagno M, Montera R, Cafà EV, et al. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer: *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Feb;20(1):34–9.
13. Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, Gore ME, McGuire WP, Hoskins WJ. Comparison of standard and CA-125 response criteria in patients with epithelial ovarian cancer treated with platinum or paclitaxel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):

501–8.

14. Sehouli J, Stengel D, Elling D, Ortmann O, Blohmer J, Riess H, et al. First-line chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin for advanced ovarian cancer: a phase I study. *Gynecol Oncol*. 2002 May;85(2):321–6.
15. Du Bois A, Lück H-J, Meier W, Adams H-P, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 3;95(17):1320–9.
16. Ovarialkarzinom. In: Wikipedia [Internet]. 2015 [cited 2015 Dec 20]. Available from: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Ovarialkarzinom&oldid=148842162>
17. Hockstein S, Keh P, Lurain JR, Fishman DA. Ovarian carcinoma initially presenting as metastatic axillary lymphadenopathy. *Gynecol Oncol*. 1997 Jun;65(3):543–7.
18. Rahman M, Nakayama K, Rahman MT, Katagiri H, Ishibashi T, Miyazaki K. Enlarged Virchow's node as an initial complaint of serous ovarian adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(5):546–8.
19. Ceccarelli F, Barberi S, Pontesilli A, Zancla S, Ranieri E. Ovarian carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(2):237–9.
20. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, et al. Preoperative CA 125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):59–64.
21. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992 Nov 15;136(10):1184–203.
22. Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*. 2008 Oct;29 Suppl B:169–77.
23. Zlatkov V. [Histological subtypes of ovarian carcinoma and their importance for clinical prognosis]. *Akusherstvo Ginekol*. 2015;54(2):19–23.
24. Fehm T, Fugunt R, Bachmann C, Marmé A, Gardanis K, Solomayer E, et al. Eierstockkrebs. Therapie des primären Ovarialkarzinoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013 Jun 26;73(06):550–3.
25. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1991 Feb;40(2):103–6.
26. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecol Oncol*. 2015 Dec 12;
27. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007

May;18(5):945–9.

28. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jul 18;386(9990):249–57.

29. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.1, 2013, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: 12.02.2016] [Internet]. Available from: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_OvCA_OL_Langversion.pdf

30. Mancini N, Bellati F, Graziano M, Pernice M, Muzii L, Angioli R, et al. Ovarian cancer, diagnosed with PET, with bilateral inguinal lymphadenopathy as primary presenting sign. *Gynecol Oncol*. 2006 Mar;100(3):621–2.

31. Yang X-J, Zheng F-Y, Xu Y-S, Ou R-Y. Ovarian cancer initially presenting with isolated ipsilateral superficial inguinal lymph node metastasis: a case study and review of the literature. *J Ovarian Res*. 2014;7:20.