

Diplomarbeit

**Vergleich von Primärtumorgröße und Metastasengröße im
Stadium I und III des epithelialen Ovarialkarzinoms**

eingereicht von

Eva Sampl

0211258

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Edgar Petru

Graz, August 2008

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, August 2008

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt ao. Univ. Prof. Dr. Edgar Petru, der mir zu jeder Zeit hilfreich mit Rat und Tat zur Seite stand, für die ausgesprochen gute Betreuung und die viele Zeit, die er hierbei investiert hat.

Ao. Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. Josef Haas danke ich herzlichst für seine wesentliche Hilfe bei der umfangreichen statistischen Auswertung der Daten.

Meiner Familie und Christopher Langer ein großes Dankeschön für ihre ständige Unterstützung während meines gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Hintergrund: Zwei kleinere Studien haben Hinweise geliefert, dass primäre epitheliale Ovarialkarzinome im Stadium I größer sind als im Stadium III. Daraus könnte sich ergeben, dass es sich um verschiedene Tumorentitäten handelt.

Methodik: Retrospektiv wurden klinische Daten von 553 Patientinnen (Stadium I: n=177; Stadium III: n=376), die an der Universitätsfrauenklinik zwischen 1980 und 2008 wegen eines epithelialen Ovarialkarzinoms operiert worden sind, ausgewertet. Die histopathologischen Befunde der Makroskopie und Mikroskopie wurden einer detaillierten Analyse unterzogen.

Ergebnisse: Im FIGO-Stadium I waren die Primärläsionen des Ovars einschließlich gutartigen-, Borderline-Tumor- und invasiven Anteilen signifikant größer als im Stadium III. Ein solcher Zusammenhang fand sich jedoch nicht bei der Analyse der invasiven Tumorteile. Die invasive Primärtumorgröße hatte keinen Einfluß auf das Überleben im Stadium I und III. Es ergab sich kein linearer Zusammenhang zwischen invasiver Primärtumorgröße und der maximalen Größe der intraperitonealen Metastase. Größere Metastasen waren mit dem Vorliegen von Aszites, Darmbefall und Resttumoren > 2 cm assoziiert. Patientinnen mit Metastasen > 2 cm wiesen eine signifikant schlechtere Überlebensrate auf als jene < 2 cm. Die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer retroperitonealen Lymphadenektomie war unabhängig von der invasiven Primärtumorgröße, wohl aber abhängig von der intraperitonealen Metastasengröße.

Konklusion: Im FIGO-Stadium I des Ovarialkarzinoms waren nur die Primärläsionen, nicht jedoch die invasiven Anteile der Primärläsionen signifikant größer als im Stadium III. Somit konnten in unserem großen Patientinnengut die Daten der zwei publizierten Studien nur teilweise reproduziert werden. Die invasive Primärtumorgröße beeinflusst das Überleben im Stadium I und III nicht. Zwischen invasiver Primärtumorgröße und Metastasengröße besteht kein Zusammenhang. Größere Metastasen sind mit Aszites, Darmbefall, Resttumoren > 2cm und schlechterem Überleben assoziiert. Unsere Daten zeigen, dass die Prognose von Patientinnen im Stadium III auch wesentlich von der intraperitonealen Metastasengröße beeinflusst wird.

Abstract

Background: Two small studies have found larger primary ovarian carcinomas in stage I disease compared to stage III disease. Thus, these stages may represent different tumor entities.

Methods: We retrospectively analyzed the clinical data from 553 patients (stage I: n=177; stage III: n=376) operated on between 1980 und 2008 because of epithelial ovarian cancer at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Medical University of Graz. Macroscopic and microscopic histopathological reports were analyzed in detail.

Results: Primary lesions were significantly larger in stage I disease as compared to stage III disease. No such association was found for invasive components only. The size of the invasive component of the primary tumor was not associated with the largest size of intraperitoneal metastasis. The invasive component of the primary tumor was neither predictive for survival in stage I nor for that in stage III disease. Larger metastases were associated with the presence of ascites, bowel involvement, tumor residuals > 2 cm and an inferior prognosis. Lymphadenectomy was more prevalent in cases with smaller intraperitoneal metastases.

Conclusion: In FIGO stage I disease, primary lesions including benign, borderline and invasive components were significantly larger than those in stage III disease. However, we did not find such a correlation with regard to invasive tumor compartments only. Thus, we were only in part able to reproduce the data from the two published smaller studies. The invasive primary tumor size has no influence on survival in both stage I and III disease. In addition, there is no correlation between the size of the primary invasive ovarian tumor and the size of metastases. Larger metastases were associated with the presence of ascites, bowel involvement, tumor residuals > 2 cm and a shorter survival. Our data show that the prognosis of patients with stage III disease also strongly depends on the size of intraperitoneal metastases.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	<i>ii</i>
<i>Zusammenfassung</i>	<i>iii</i>
<i>Abstract</i>	<i>iv</i>
<i>Abkürzungen</i>	<i>vii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>viii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>ix</i>
1 Einleitung	1
1.1 Das Ovar	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Anatomie.....	1
1.1.2.1 Lage und Halteapparat.....	1
1.1.2.2 Feinbau	2
1.1.2.3 Gefäßversorgung und Innervation	2
1.1.3 Funktion.....	2
1.2 Epitheliale Ovarialtumoren	3
1.2.1 Benigne epitheliale Ovarialtumoren.....	3
1.2.2 Borderline-Tumoren des Ovars.....	3
1.2.3 Das epitheliale Ovarialkarzinom.....	4
1.2.3.1 Epidemiologie.....	4
1.2.3.2 Ätiologie	5
1.2.3.3 Pathogenese	5
1.2.3.4 Klassifikation.....	6
1.2.3.4.1 Seröses Ovarialkarzinom	6
1.2.3.4.2 Endometrioides Ovarialkarzinom	6
1.2.3.4.3 Muzinöses Ovarialkarzinom	7
1.2.3.4.4 Klarzell-Karzinom	7
1.2.3.4.5 Maligner Brenner Tumor	7
1.2.3.5 Grading	8
1.2.3.6 Metastasierung.....	8
1.2.3.7 Stadieneinteilung	8
1.2.3.8 Diagnostik.....	10
1.2.3.8.1 Anamnese und Klinik	10
1.2.3.8.2 Klinische Untersuchung.....	10
1.2.3.8.3 Bildgebung.....	11
1.2.3.9 Vaginalsonographie.....	11

1.2.3.10	Abdominalsonographie.....	11
1.2.3.11	Röntgen.....	11
1.2.3.12	Weitere Untersuchungen.....	12
1.2.3.12.1	Tumormarker.....	12
1.2.3.13	Therapie.....	13
1.2.3.13.1	Operative Therapie.....	13
1.2.3.13.2	Chemotherapie.....	14
1.2.3.14	Hormontherapie.....	14
1.2.3.15	Strahlentherapie.....	15
1.2.3.16	Prognose.....	15
1.3	Ziel der vorliegenden Studie	16
2	<i>Material und Methoden</i>.....	17
2.1	Material.....	17
2.2	Einschlusskriterien	17
2.3	Ausschlusskriterien.....	18
2.4	Methoden	18
3	<i>Ergebnisse</i>.....	20
3.1	TumorgroÙe.....	20
3.1.1	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem präoperativen Tastbefund	24
3.1.2	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem Vorliegen von Aszites.....	25
3.1.3	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem Dünndarmbefall.....	26
3.1.4	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem Dickdarmbefall	26
3.1.5	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem Befall von Rektum und/oder Sigmoid ..	27
3.1.6	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und einer durchgeführten Darmresektion	28
3.1.7	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem Umstand, ob eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt worden ist.....	29
3.1.8	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und der ResttumorgroÙe	30
3.1.9	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem retroperitonealen Lymphknotenbefall...	30
3.1.10	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und Histologie	31
3.1.11	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und dem histologischen Differenzierungsgrad	33
3.1.12	Korrelation zwischen der OvarialtumorgroÙe und der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie	35
3.2	Intraperitoneale MetastasengroÙe im FIGO-Stadium III.....	36
3.3	Überlebensanalyse.....	40
4	<i>Diskussion</i>.....	47

Abkürzungen

Lig.	Ligamentum
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
A.	Arteria
R.	Ramus
V.	Vena
Lnn.	Lymphonodi
Th	thorakal
S	sakral
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
LMP	low malignant potential
BRCA 1/2	Breast Cancer Gene1/2
cm	Zentimeter
i.v.	intravenös
CT	Computertomogramm
CA 125	Cancer-Antigen 125
CA 72-4	Cancer-Antigen 72-4
n	Patientinnenanzahl
SD	Standardabweichung
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Pat.	Patientinnen
kum.	kumulativ
od.	oder
u.	und
bzw.	beziehungsweise

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Maximalgrößen der Primärläsion des Ovars im FIGO-Stadium I und III des gesamten Studienkollektivs in Prozent	20
Abbildung 2: Verteilung der Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III des gesamten Studienkollektivs in Prozent.....	21
Abbildung 3: Verteilung der Maximalgrößen der Primärläsion des Ovars – FIGO-Stadium I vs. FIGO-Stadium III (n=553)	22
Abbildung 4: Verteilung der Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms – FIGO-Stadium I vs. FIGO-Stadium III (n=553)	23
Abbildung 5: Prozentuelle Verteilung der histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=553).....	31
Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=524)	33
Abbildung 7: Verteilung der Maximalgrößen der intraperitonealen Metastasen des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium III	36
Abbildung 8: Verteilung der Maximaldurchmesser der jeweils größten intraperitonealen Metastase in Bezug auf die maximale invasive Primärtumorgröße im FIGO-Stadium III (n=354).....	38
Abbildung 9: Überlebenskurven des Patientinnenkollektivs im FIGO-Stadium I und III	40
Abbildung 10: Überlebenskurven im FIGO-Stadium I in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms	41
Abbildung 11: Überlebenskurven im FIGO-Stadium III in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms.....	42
Abbildung 12: Überlebenskurven im FIGO-Stadium III in Relation zu den Maximalgrößen der intraperitonealen Metastasen	43
Abbildung 13: Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium I und III	44
Abbildung 14: Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium I in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms	45
Abbildung 15: Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium III in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Differenzierungsgrade des epithelialen Ovarialkarzinoms (6).....	8
Tabelle 2: FIGO-Klassifikation des epithelialen Ovarialkarzinoms (5, 6)	9
Tabelle 3: Präoperativer Tastbefund bei Ovarialtumoren (5)	19
Tabelle 4: Verteilung der maximalen Größen der Primärläsion des Ovars im FIGO-Stadium I und III (n=553)	20
Tabelle 5: Verteilung der maximalen Größen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=553)	21
Tabelle 6: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem präoperativen Tastbefund	24
Tabelle 7: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem intraoperativen Vorliegen von Aszites	25
Tabelle 8: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Dünndarmbefall	26
Tabelle 9: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Dickdarmbefall	26
Tabelle 10: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Befall von Rektum oder Sigmoid	27
Tabelle 11: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und einer durchgeführten Darmresektion	28
Tabelle 12: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Umstand, ob eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt worden ist	29
Tabelle 13: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und der Resttumorgröße	30

Tabelle 14:Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem retroperitonealen Lymphknotenbefall	30
Tabelle 15:Verteilung der histologischen Typen des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=553)	31
Tabelle 16:Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und der Histologie	32
Tabelle 17:Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=524).....	33
Tabelle 18:Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem histologischen Differenzierungsgrad.....	34
Tabelle 19:Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und einer adjuvanten Chemotherapie	35
Tabelle 20:Verteilung der jeweils größten intraperitonealen Metastase in Bezug zur maximalen Größe des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms (n=531)	37
Tabelle 21:Korrelation zwischen dem Maximaldurchmesser der größten intraperitonealen Metastase und dem präoperativen Tastbefund, der Operationsmethode, dem Vorliegen von intraoperativem Aszites, dem Befall von Dünndarm, Dickdarm, Rektum und Sigmoid, einer durchgeführten Darmresektion, dem Lymphknotenbefall, der Resttumorgröße und einer adjuvanten Chemotherapie ..	39
Tabelle 22:5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium I und III des epithelialen Ovarialkarzinoms in Prozent	40
Tabelle 23:5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium I bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms in Prozent.....	41
Tabelle 24:5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium III bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms in Prozent.....	42
Tabelle 25:5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Rezidiv beim epithelialen Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I und III	43

Tabelle 26:5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Rezidiv im FIGO-Stadium I bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms	44
Tabelle 27:5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Rezidiv im FIGO-Stadium III bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms	45

1 Einleitung

1.1 Das Ovar

1.1.1 Allgemeines

Das Ovar zählt wie die Tube, der Uterus und die Vagina zu den inneren weiblichen Geschlechtsorganen, wobei Ovarien und Tuben im Gegensatz zu Uterus und Vagina paarig angelegt sind. Klinisch werden Ovarien und Tuben als Adnexe des Uterus bezeichnet. Während der fortpflanzungsfähigen Zeit der Frau weist das länglich ovale Ovar eine Größe von ca. 4 x 3 x 1,5 cm, sowie eine unregelmäßige Oberflächenbeschaffenheit auf. Sowohl vor der Pubertät als auch nach dem Klimakterium ist der Eierstock kleiner und zeigt im kindlichen Alter eine glatte Oberfläche, während diese postmenopausal narbige Einziehungen aufweist (1, 2).

1.1.2 Anatomie

1.1.2.1 Lage und Halteapparat

Das Ovar liegt intraperitoneal in der Fossa ovarica an der seitlichen Beckenwand. Das dem Uterus zugewandte Ende des Eierstockes bezeichnet man als Extremitas uterina, von welcher das Lig. ovarii proprium zum Tubenwinkel des Uterus zieht. Von der Extremitas tubaria, dem tubennahen Pol, läuft das Lig. suspensorium ovarii zur seitlichen Beckenwand. Zusätzlich ist das Ovar noch durch das Mesovarium, eine Bauchfellduplikatur, am Lig. latum uteri fixiert (2).

1.1.2.2 Feinbau

Der Eierstock ist oberflächlich von einschichtig kubischem Epithel umgeben, welches aus dem so genannten Zölomepithel entstanden ist (3). Unter diesem Oberflächenepithel findet man einen Aufbau aus drei Schichten, wobei es sich bei der äußersten um eine Bindegewebskapsel, die Tunica albuginea, handelt. Unter dieser trifft man auf die Rindenschicht, auf welche die Marksubstanz, die Blut-, Lymphgefäße und Nerven enthält, folgt. In der Rinde findet man die Primordialfollikel mit den darin enthaltenen Eizellen. Durch FSH und LH beeinflusst, entsteht aus einem solchen oben genannten Follikel über Zwischenstufen ein sprungreifer Graaf-Follikel. Die Follikelreste, die nach der Ovulation zurückbleiben, bilden sich durch Einblutungen zum Corpus rubrum, aus welchem das Corpus luteum und abschließend das Corpus albicans entsteht (1).

1.1.2.3 Gefäßversorgung und Innervation

Die arterielle Versorgung erfolgt durch die A. ovarica, einem Ast aus der Aorta abdominalis. Zusätzlich gibt die A. uterina den R. ovaricus zum Eierstock hin ab. Das venöse Blut wird im Plexus ovaricus gesammelt und über die V. ovarica sinistra in die V. renalis sinistra, sowie über die V. ovarica dextra in die V. cava inferior geleitet. Der Lymphabfluss erfolgt in die Lnn. lumbales. Die nervale Versorgung ist durch den Plexus ovaricus und Plexus uterovaginalis gegeben, welche sympathische Fasern aus den Segmenten Th₁₀₋₁₂ enthalten. Die parasympathische Innervation übernehmen die Sakralnerven S₂₋₄ (1, 2).

1.1.3 Funktion

Der Eierstock hat ab der Pubertät bis zum Klimakterium zusätzlich zur Bereitstellung von befruchtungsfähigen Eizellen die Aufgabe der Hormonproduktion. Durch die pulsatile GnRH-Sekretion aus dem Hypothalamus kommt es zur Synthese und Sekretion von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen. FSH und LH steuern die Synthese von Östrogenen, Gestagenen, Androgenen und Inhibin im Ovar.

Östrogene werden sowohl in den Granulosa-Zellen, ebenso wie das Proteohormon Inhibin, als auch in den Theka-interna-Zellen produziert. Zusätzlich entstehen Östrogene unter dem Einfluss der Aromatase aus Androgenen, welche ebenfalls in den Theka-interna-Zellen hergestellt werden und bei der Frau hauptsächlich der Östrogensynthese dienen. Gestagene, allen voran das Progesteron, werden im Corpus luteum hergestellt (4, 5).

1.2 Epitheliale Ovarialtumoren

Wie alle anderen Tumoren unterteilt man auch die Ovarialtumoren anhand ihrer Dignität in benigne und maligne Tumoren, wobei beim Ovar auch noch sogenannte Borderline-Tumoren vorkommen. Man geht davon aus, dass sich die epithelialen Ovarialtumoren vom Zölomepithel ableiten (6).

1.2.1 Benigne epitheliale Ovarialtumoren

Die gutartigen epithelialen Tumoren des Ovars werden je nach ihrem histologischen Aufbau auch als Zystadenome, Zystadenofibrome oder Kystome bezeichnet. Im Gegensatz zu den malignen Ovarialtumoren treten sie meist schon bei jüngeren Frauen, mit einem Altersgipfel in der 4. Dekade, auf. Anhand ihres histologischen Erscheinungsbildes kann man wie auch bei den nicht-benignen Tumoren seröse, muzinöse, endometriode, klarzellige und sogenannte Brenner-Tumoren unterscheiden. Diese gutartigen Gewächse imitieren fast zur Gänze das normale Ovarialgewebe und zeigen eine hohe Zelldifferenzierung (6).

1.2.2 Borderline-Tumoren des Ovars

Bei den Borderline-Tumoren, auch als LMP (= Tumoren mit niedrig maligner Potenz) bezeichnet, handelt es sich um Tumoren, deren epitheliale Auskleidung im Vergleich zu den benignen Tumoren bereits deutliche Atypien aufweist. So findet man unter dem Mikroskop eine erhöhte Mitosenanzahl, sowie deutliche Zell- und Kernpolymorphien, wobei jedoch keine Stromainvasion nachweisbar ist.

Histologisch gesehen können die Tumoren eine seröse, muzinöse, endometriode oder klarzellige Differenzierung zeigen. Allerdings treten meist seröse und muzinöse Borderline-Tumoren besonders häufig auf und bei den serösen Tumoren können in einigen Fällen intraoperativ auch peritoneale Implantate diagnostiziert werden (5). Im Vergleich zu den invasiven Karzinomen treten die Borderline-Tumoren bei jüngeren Frauen auf und befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem früheren Stadium. Desweiteren weisen Borderline-Tumoren meist auch eine sehr gute Prognose auf (7).

1.2.3 Das epitheliale Ovarialkarzinom

Da das Ovariepithel einen drüsigen Phänotyp aufweist, werden die Karzinome als Adenokarzinome bezeichnet. Aufgrund der oft vorliegenden zystischen Strukturen spricht man auch von Zystadenokarzinomen (6).

1.2.3.1 Epidemiologie

Im Eierstock treten aufgrund der vorhandenen unterschiedlichen Gewebearten epitheliale Tumoren, Keimzelltumoren, Keimstrang-Stroma-Tumoren, sowie natürlich auch metastasierende Tumoren auf. Bei den Malignomen des Ovars sind die epithelialen Tumoren mit 90 % die bei weitem häufigsten. Mit einer Inzidenz von 15:100 000 / Jahr ist das Ovarialkarzinom von gynäkologischer Seite aus betrachtet nach dem Mamma-, Zervix- und Endometriumkarzinom der vierthäufigste bösartige Tumor. Dennoch sterben deutlich mehr Frauen an Ovarialkarzinomen als an allen anderen Genitalmalignomen. Diese hohe Sterblichkeitsrate hängt vor allem von der späten Diagnosestellung ab, denn ca. 75 % aller Fälle werden erst im bereits fortgeschrittenen Stadium III oder IV, wenn sich der Tumor bereits außerhalb des kleinen Beckens befindet, entdeckt. Prinzipiell können Ovarialkarzinome in jedem Lebensalter auftreten, allerdings steigt das Erkrankungsrisiko postmenopausal deutlich an und erreicht im 6. Lebensjahrzehnt den Gipfel (5, 8, 9).

1.2.3.2 Ätiologie

Das Ovarialkarzinom kommt vor allem bei Frauen weißer Hautfarbe vor. In 5-10 % der Erkrankungen liegt eine genetische Disposition vor. Es handelt sich dabei um so genannte BRCA 1- und BRCA 2-Mutationen, wobei der Genabschnitt BRCA 1 deutlich häufiger betroffen ist. Die betroffenen Frauen erkranken um durchschnittlich 7 Jahre früher und das Lebenszeitrisiko steigt auf bis zu 45 % an (5).

Für die etwa 95 % sporadisch auftretenden Ovarialkarzinome werden einige Risikofaktoren vermutet. Neben dem höheren Lebensalter scheint besonders die Zahl der Ovulationen die Malignomentstehung zu beeinflussen. So stellen Faktoren, die mit einer erhöhten Ovulationsrate verbunden sind, wie etwa Nulliparität, frühe Menarche und späte Menopause, Risikofaktoren dar, wohingegen die Einnahme oraler Kontrazeptiva eine protektive Wirkung zeigt. Auch gibt es eine Reihe exogener Kanzerogene, wie z.B. Talkum, die über die Vagina eintreten und bis zum Ovar vordringen können. Eine Tubenligatur und eine Hysterektomie hingegen reduzieren aufgrund der verminderten Eierstockdurchblutung das Risiko (9, 10).

1.2.3.3 Pathogenese

Im Laufe der Zeit kommt es durch die Ovulationen zur Vernarbung der Ovaroberfläche und zu "Einstülpungen" des Oberflächenepithels in die Rindenschicht, woraus sich so genannte Inklusionszysten ergeben. Durch maligne Transformation dieser, welche durch unterschiedliche Faktoren (siehe Kapitel 1.2.3.2) begünstigt wird, kommt es dann zur Entstehung von Karzinomen, bei welchen aufgrund ihrer Herkunft aus dem Zölomepithel verschiedene histologische Typen, die in folgendem Kapitel näher erörtert werden, vorliegen (11).

1.2.3.4 Klassifikation

Nach abnehmender Häufigkeit kann man beim epithelialen Ovarialkarzinom folgende histologische Typen unterscheiden: seröses, endometrioides, muzinöses und klarzelliges Karzinom, sowie den malignen Brennertumor. In einigen Karzinomen treten auch verschiedene histologische Differenzierungsmuster auf, wobei man dann von gemischtzelligen Tumoren spricht. Wie bei anderen Karzinomen kommen auch hier Tumoren vor, die äußerst schlecht differenziert sind und keinem der oben genannten Typen zugeteilt werden können. Diese werden als undifferenzierte Karzinome bezeichnet und haben eine äußerst schlechte Prognose (5, 12, 13).

1.2.3.4.1 Seröses Ovarialkarzinom

Das seröse Ovarialkarzinom ist mit 60 % das häufigste aller epithelialen Ovarialkarzinome. In fortgeschrittenen Stadien liegt in bis zu 50 % bilateraler Ovarbefall vor. Diese zystischen, oft mehrkammrig aufgebauten Tumoren können mehrere Zentimeter groß werden. Zusätzlich zu den zystischen Strukturen sind möglicherweise auch solide Tumoranteile vorhanden. Histologisch ähnelt die epitheliale Auskleidung der der Tubenschleimhaut. Die Zystenwände beinhalten papilläre Formationen und auch die für seröse Tumoren typischen Psammomkörper sind sichtbar (5, 12, 13).

1.2.3.4.2 Endometrioides Ovarialkarzinom

10-25 % der Ovarialkarzinome weisen eine endometrioide Differenzierung auf. Diese Tumoren, die in bis zu 30 % beide Eierstöcke befallen und bis zu 25 cm groß werden, zeigen sowohl zystische als auch solide Anteile. Wie schon ihr Name erahnen lässt, sind im Mikroskop endometrioide Drüsen erkennbar, welche von atypischem Epithel ausgekleidet sind. Auch Plattenepithelmetaplasien kommen in den Drüsenepithelien vor. Dieses Karzinom ist in ca. 5-10 % mit Endometriose assoziiert und in ca. 25 % tritt synchron ein Endometriumkarzinom auf (5, 12, 13).

1.2.3.4.3 Muzinöses Ovarialkarzinom

Das muzinöse Ovarialkarzinom, das in 5-20 % aller Ovarialkarzinome vorkommt, zeigt makroskopisch häufig ein multizystisches Bild. Es tritt in 10-20 % bilateral auf und kann enorme Größenausdehnungen bis zu 50 cm erreichen. Das Epithel erinnert an Zervixschleimhaut und ein typisches Merkmal dieser Tumoren ist die starke Schleimproduktion (5, 12, 13).

1.2.3.4.4 Klarzell-Karzinom

Das mit 5-10 % vierthäufigste Ovarialkarzinom tritt schon wesentlich seltener auf als die vorher genannten Tumoren. Es liegt in 30 % bilateral vor und zeigt ebenfalls zystische Strukturen mit soliden Anteilen, welche in den zystischen Höhlen nodulär ins Lumen vorwachsen. Mikroskopisch beobachtet man große Tumorzellen mit klarem Zytoplasma und polygonalem Erscheinungsbild, sowie die für dieses Karzinom typischen “hobnail cells“, die die zystischen Formationen auskleiden. Wie das endometrioides Ovarialkarzinom zeigt auch dieses eine häufige Assoziation mit Endometriose und mit Endometriumkarzinomen (6, 12).

1.2.3.4.5 Maligner Brenner Tumor

Diese wegen seiner urothelialen Differenzierung auch als Übergangszelltumor bezeichnete Geschwulst kommt nur äußerst selten in seiner malignen Form vor. In 99 % handelt es sich bei den Brenner Tumoren um eine benigne Erkrankung. Die meist nur wenige Zentimeter großen Tumoren befallen in 10-20 % beide Eierstöcke und kommen gehäuft zusammen mit muzinösen Zystadenomen, der benignen Form der muzinösen Ovarialkarzinome, vor. Meist weisen diese Tumoren nur solide Anteile auf, allerdings können auch hier zystische Formationen vorkommen (6, 12).

1.2.3.5 Grading

Anhand histologischer und zytologischer Kriterien wird der Malignitätsgrad der Karzinome bestimmt. Man vergleicht dabei ihre Ähnlichkeit zum ursprünglichen Ovarialgewebe und kann sie so in die in Tabelle 1 dargestellten Differenzierungsgrade einteilen (6).

Tabelle 1: Histologische Differenzierungsgrade des epithelialen Ovarialkarzinoms (6)

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

1.2.3.6 Metastasierung

Die Ausbreitung des Karzinoms kann auf drei Wegen erfolgen. Am häufigsten kommt es per continuitatem im kleinen Becken, Omentum majus, Oberbauch und Zwerchfell zur Ausdehnung des Tumors. Mit Andauern der Erkrankung kommt es über den lymphogenen Metastasierungsweg zum Befall der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Die Verbreitung von Metastasen auf hämatogenem Weg ins Leberparenchym, Lunge und Knochen ist wesentlich seltener (5).

1.2.3.7 Stadieneinteilung

Die FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) hat anhand bestimmter Kriterien, wie lokale Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung, die in Tabelle 2 angeführte Stadieneinteilung entwickelt (5, 6).

Tabelle 2: FIGO-Klassifikation des epithelialen Ovarialkarzinoms (5, 6)

FIGO-Stadium	Befund
I	Karzinom beschränkt auf Ovarien
I A	einseitiger Ovarbefall, kein Kapseldurchbruch, Oberfläche tumorfrei, kein maligner Aszites
I B	beidseitiger Ovarbefall, kein Kapseldurchbruch, Oberfläche tumorfrei, kein maligner Aszites
I C	entweder ein Ovar od. beide Ovarien betroffen, mit Kapselruptur od. Ovaroberfläche von Tumor befallen od. maligner Aszites
II	Karzinom in einem Ovar od. beiden Ovarien mit Tumorausbreitung im kleinen Becken
II A	Tuben- od. Uterusbefall, kein maligner Aszites
II B	Befall von anderem Beckengewebe unterhalb der Linea terminalis, kein maligner Aszites
II C	entweder Stadium II A od. II B u. maligner Aszites
III	Karzinom in einem Ovar od. beiden Ovarien, mit intraperitonealer Metastasierung oberhalb der Linea terminalis u./od. regionärem Lymphknotenbefall
III A	mikroskopisch gesicherte Metastasen im Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens
III B	makroskopisch ersichtliche Metastasen ≤ 2 cm
III C	Metastasen > 2 cm im Peritoneum außerhalb des kleinen Beckens u./od. regionärer Lymphknotenbefall
IV	Fernmetastasen

1.2.3.8 Diagnostik

1.2.3.8.1 Anamnese und Klinik

Ovarialkarzinome verlaufen in frühen Stadien meist asymptomatisch. Erst mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung treten Symptome auf, die dennoch keineswegs charakteristisch für diese Tumoren sind. In vielen Fällen geben die Patientinnen eine Zunahme des Bauchumfangs, sowie ein Druckgefühl und Schmerzen im Abdomen an. Erst in den weiter fortgeschrittenen Stadien treten, bedingt durch das infiltrative oder verdrängende Wachstum, weitere Symptome auf. Im gastrointestinalen Bereich kommt es zu Obstipation, Völlegefühl und Erbrechen, sogar ein Ileus ist möglich. Bei Ausdehnung des Karzinoms auf den Harntrakt sind Miktionsstörungen und Stauungserscheinungen zu erwarten. Ein weiteres mögliches Symptom sind vaginale Blutungen, die seltener durch östrogenproduzierende Ovarialkarzinome oder durch ein gleichzeitig vorliegendes Endometriumkarzinom oder auch unspezifisch ausgelöst werden. In einigen Fällen treten auch Venenthrombosen der unteren Extremität als erstes Anzeichen auf. Eine Gewichtszunahme aufgrund der Tumormassen und des typischen Aszites ist ebenso möglich wie eine Gewichtsreduktion im Sinne einer Tumorkachexie (5, 8).

1.2.3.8.2 Klinische Untersuchung

Als erster Untersuchungsschritt erfolgt die bimanuelle vaginale und rektovaginale Palpation. Verdacht auf ein Malignom liegt bei folgenden Befunden vor: doppelseitiger Ovarialtumor, Verwachsungen mit der Umgebung und tastbarer Knoten im Douglasraum (siehe auch Tabelle 3). Danach erfolgt die Palpation des Abdomens, wobei ein großer, bereits außerhalb des Beckens liegender Tumor getastet werden kann. Durch anschließende Perkussion des Abdomens ist möglicher Weise ein Aszites feststellbar (5, 8).

1.2.3.8.3 Bildgebung

1.2.3.9 Vaginalsonographie

Diese Untersuchung wird heute zur Abklärung palpatorisch erfasster Veränderungen des Ovars eingesetzt, zusätzlich wird sie häufig auch in die Routineuntersuchung inkludiert. Dabei weisen unscharfe und unregelmäßige Begrenzungen der Ovarialzysten, Wandverdickungen, ein inhomogener Tumoraufbau mit teilweise soliden und papillären Anteilen und unregelmäßige Septenbildungen auf Malignität des entdeckten Tumors hin. Weiters kann mittels vaginaler Sonographie das Vorliegen von Aszites diagnostiziert werden, was ein weiteres besonders wichtiges Malignitätskriterium ist. Allerdings zeigt die Vaginalsonographie sehr oft falsch positive Befunde (5). Besonders bei Ovarialkarzinomen in einem Frühstadium und asymptomatischen Patientinnen ist die Sonographie limitiert (14, 15).

1.2.3.10 Abdominalsonographie

Bei großen Tumoren ist zusätzlich zur Vaginalsonographie ein abdominaler Ultraschall zur genaueren Beurteilung des Tumors und der Oberbauchorgane sinnvoll. Es können damit metastatische Absiedelungen im Omentum majus, im Peritoneum, in der Leber oder in den retroperitonealen Lymphknoten festgestellt werden. Falls Aszites diagnostiziert wird, kann dieser ultraschallgezielt punktiert und zytologisch untersucht werden. Zusätzlich sind auch die Nieren und das Harnabflusssystem zu beurteilen, um eine Störung der Harnableitung rechtzeitig zu erkennen (5, 8).

1.2.3.11 Röntgen

Um den in den zuvor erwähnten Untersuchungen entdeckten Tumor einem Stadium zuordnen zu können, wird ein Thoraxröntgen aufgenommen. Dadurch können ein Pleuraerguss oder Lungenmetastasen diagnostiziert werden.

Ebenso wie Aszites kann auch ein Pleuraerguss punktiert und weiter zytologisch abgeklärt werden (5, 16).

1.2.3.12 Weitere Untersuchungen

Es gibt noch eine Reihe anderer Untersuchungen, die je nach vorliegenden Symptomen oder bei Unklarheit in den bereits erhobenen Befunden herangezogen werden können. Besteht der Verdacht auf eine Darm- oder Blaseninfiltration, wird eine Koloskopie oder Zystoskopie durchgeführt (5). Allerdings ergab eine Studie von Petru et al, dass präoperativ durchgeführte Kolonoskopien keine aussagekräftigen Ergebnisse bezüglich einer notwendigen Darmresektion lieferten (17). Zusätzlich kann ein CT oder MRT durchgeführt werden, womit teilweise auch eine Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten möglich ist. In jedem Fall von Verdacht auf einen malignen Adnextumor ist eine operative Abklärung indiziert (5).

1.2.3.12.1 Tumormarker

Tumormarker sind in der Erstdiagnostik von Ovarialkarzinomen nur eingeschränkt einsetzbar. Sie dienen bei dieser Erkrankung weniger zur Diagnosestellung, sondern werden eher nur zur Rezidiverkennung in der Nachsorge verwendet (14). Dennoch sollte bei Verdacht auf ein Ovarialkarzinom präoperativ der Tumormarker CA 125 im Serum bestimmt werden. CA 125 ist bei serösen Ovarialkarzinomen in über 80 % und bei endometrioiden Ovarialkarzinomen in über 60 % pathologisch erhöht (8). Demirkyran et al veranschaulichten, dass es sich dabei allerdings meist um Tumoren in weiter fortgeschrittenen Stadien handelt (18). Jedoch sind viele Ergebnisse falsch positiv, da auch z.B. Endometriose, Entzündungen im Bereich der Adnexe oder Leberzirrhose eine Erhöhung von CA 125 bewirken können. Auch ein negativer Serumbefund von CA 125 ist kein Ausschlusskriterium für ein Malignom.

Ein weiterer Tumormarker, der bestimmt wird, wenn die Probe bezüglich des CA 125 im Normbereich liegt, ist CA 72-4.

Dieser Marker ist vor allem beim muzinösen Ovarialkarzinom positiv, zeigt jedoch wiederum auch eine Erhöhung bei Entzündungen oder benignen Erkrankungen im Bauchraum. Die Bestimmung dieser Tumormarker vor allem nach der Operation ist sinnvoll, um sie zur Verlaufskontrolle einzusetzen (16).

1.2.3.13 Therapie

Je nach Ausmaß der in der Bildgebung diagnostizierten Veränderungen und in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes der Patientin gibt es folgende Vorgangsweisen.

1.2.3.13.1 Operative Therapie

Wenn der Allgemeinzustand der Patientin es erlaubt, wird als erster Schritt die komplette operative Tumor- und Metastasenentfernung angestrebt. Hierzu wird eine mediane Laparatomie durchgeführt, bei der der Uterus mit seinen Anhangsgebilden, sowie das große Netz entfernt werden. Bei weiterer Ausdehnung des Karzinoms wird versucht alle makroskopisch sichtbaren metastatischen Absiedelungen zu entfernen. Je nach Lokalisation dieser wird z.B. eine teilweise Dickdarmentfernung oder eine Leberteilresektion durchgeführt. Ziel der radikalen Operation ist es den Tumor gänzlich zu entfernen oder zumindest so weit zu reduzieren, dass das verbleibende Karzinomgewebe weniger als 1 cm groß ist. Wenn dies erreicht werden kann, ist als nächster Schritt die Entfernung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten indiziert. Eine solch radikale Operation ist deswegen nötig, weil in der Prognose des Ovarialkarzinoms neben anderen Faktoren vor allem der Tumorrest eine entscheidende Rolle spielt. Auch wenn das Karzinom laut FIGO-Kriterien das Stadium II nicht überschreitet, ist zum genauen Staging die Entfernung des großen Netzes, der retroperitonealen Lymphknoten und die Entnahme mehrerer Biopsien aus dem Peritoneum notwendig. Dabei wird in über 40 % der Fälle festgestellt, dass das Karzinom einem höheren Stadium entspricht wie eigentlich vor dem Staging angenommen worden ist.

Sollte sich die Patientin zum Zeitpunkt der Erkrankung noch in fertilem Alter befinden und Kinderwunsch bestehen, ist bei Vorliegen eines Stadiums I A G 1/ G 2 die Erhaltung des nicht befallenen Ovars prinzipiell möglich (5).

1.2.3.13.2 Chemotherapie

Hat sich aus dem endgültigen histologischen Befund ein höheres FIGO-Stadium als I A G 1 oder I B G1 ergeben, ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Das Zytostatikum Carboplatin wird heute als erste Wahl bei den Stadien I A und I B mit G 2- und G 3-Differenzierung, I C und II A in vier bis sechs Zyklen angewandt. Ab dem Stadium II B wird zusätzlich zu Carboplatin Paclitaxel verabreicht. Diese Therapie wird auch bei inkomplett operierten Patientinnen als palliative Chemotherapie eingesetzt. Sollte sich dabei allerdings nach drei Zyklen kein Ansprechen im Sinne eines Tumormarkerabfalls im Serum zeigen, wird auf ein anderes Chemotherapeutikum wie z. B. Caelyx oder Treosulfan umgestellt.

Bei primär (v. a. im Oberbauch) inoperablen Karzinomen kann auch eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, um dadurch eine Reduktion der Tumormassen zu erzielen (5).

Die intraperitoneale Verabreichung von Chemotherapeutika ist derzeit noch kein Standardverfahren. Armstrong et al zeigten anhand einer Studie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen im FIGO-Stadium III und einer Resttumorgröße ≤ 1 cm, dass die intraperitoneale Verabreichung von Cisplatin und Paclitaxel in Kombination mit der intravenösen Gabe von Paclitaxel eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirkt. Ein großer Nachteil allerdings sind die hohen Komplikationsraten, besonders aufgrund des für die Verabreichung notwendigen Portsystems (19).

1.2.3.14 Hormontherapie

Die Hormontherapie mit Gestagenen, Antiöstrogenen oder GnRH-Analoga ist beim Ovarialkarzinom nicht Standard. Sie wird nur bei austherapierten Patientinnen eingesetzt und Gestagene zeigen einen positiven Effekt bei der Tumorkachexie (5).

1.2.3.15 Strahlentherapie

Früher Therapie der ersten Wahl im Stadium I und II wurde die Strahlentherapie weitestgehend von der Chemotherapie abgelöst (5). Palliativ kommt die Strahlentherapie bei lokal verbliebenem Karzinomgewebe oder einem Rezidiv, sowie beim Vorliegen multipler Gehirnmetastasen zum Einsatz (9).

1.2.3.16 Prognose

Die 5-Jahresüberlebensrate für alle FIGO-Stadien liegt bei 40-45 % (9). Im Vergleich zu allen anderen gynäkologischen Malignomen hat das Ovarialkarzinom die deutlich schlechteste Prognose, denn mehr als 60 % der Patientinnen erleiden ein Rezidiv (5). Die wichtigste Einflussgröße neben Tumorstadium und histologischem Grading ist die Größe des verbliebenen Tumorrestes, welche 1 cm nicht überschreiten sollte. Es wird natürlich operativ angestrebt, makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen. Von einer günstigen Prognose kann man ausgehen, wenn kein retroperitonealer Lymphknotenbefall nachgewiesen wurde, die Patientinnen unter 65 Jahre alt sind und der Karnofsky-Index über 80 liegt (9). Zusätzlich beeinflusst auch die epitheliale Differenzierung die Prognose. So haben beispielsweise muzinöse Karzinome ein deutlich niedrigeres Rezidivrisiko als alle anderen Karzinome (5).

1.3 Ziel der vorliegenden Studie

Diese Diplomarbeit wurde initiiert, nachdem eine Studie mit 110 Patientinnen belegt hat, dass sich beim Ovarialkarzinom das FIGO-Stadium I wahrscheinlich biologisch entscheidend vom FIGO-Stadium III unterscheidet. So fanden Horvath et al (2007), dass Tumoren im FIGO-Stadium I und II signifikant größer als Tumoren im FIGO-Stadium III und IV waren (20). Wir sind der Frage nachgegangen, ob sich in unserem Patientinnengut anhand größerer Fallzahlen ähnliche Zusammenhänge finden lassen würden. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Fragestellung ist aus unterschiedlichen Gründen von Bedeutung. Im Normalfall einer Tumorprogression würde man davon ausgehen, dass der Tumor im weiter fortgeschrittenen Stadium eine Größenzunahme im Vergleich zum Anfangsstadium aufweist. Das erwartete Ergebnis dieser retrospektiven Studie, im Stadium III deutlich kleinere Tumoren zu finden, wäre ein Hinweis, dass es sich im Stadium III nicht um eine Weiterentwicklung aus dem Stadium I handelt. Sollte sich diese Hypothese bestätigen, würden sich daraus möglicherweise neue Optionen bezüglich der Diagnostik oder Therapie dieser Karzinome ergeben. Weiters könnten molekulargenetische Analysen neue Charakteristika und mögliche weitere Unterschiede zwischen den Tumorentitäten identifizieren.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Es wurden für diese Arbeit Daten von 553 Patientinnen erhoben, welcher einer retrospektiven Auswertung unterzogen wurden. Die verwendeten Daten stammen aus einer Computerdatenbank auf der Basis von Nachsorge-Krankengeschichten von Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom im Stadium I oder III erkrankt waren und zwischen den Jahren 1980 und 2008 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz behandelt worden sind. Der Altersdurchschnitt der betroffenen Patientinnen betrug 59 Jahre, wobei die Altersspanne von 26 bis 91 Jahren reichte. Bei diesen Patientinnen wurden die Primärtumoren und eventuell vorliegende intraperitoneale Metastasen meist operativ entfernt. Bei schlechtem Allgemeinzustand der Patientin oder Inoperabilität des Tumors, insbesondere im Oberbauch, wurde nur eine explorative Laparotomie mit Biopsien durchgeführt. Die für die vorliegende Studie erhobenen Daten stammen aus den histopathologischen Befunden der Makroskopie und Mikroskopie. In einem kleinen Prozentsatz (4 %), in dem keine Resektion der Metastasen erfolgt ist, wurde an der Stelle der größten intraperitonealen Metastase, die bioptisch verifiziert worden ist, die Größenangabe entsprechend dem Operationsbericht abgeschätzt.

Schon nach der Erfassung weniger Daten wurde klar, dass bei den Primärtumorgrößen nicht nur der ausschließliche Karzinomanteil, sondern meist die gesamte Tumorgröße beschrieben wurde. Deshalb wurde den histopathologischen Befunden jeweils die Größe des gesamten Primärtumors, der benigne-, Borderline-Tumor- und invasive Anteile enthält, und die der ausschließlich invasiven Läsion separat entnommen.

2.2 Einschlusskriterien

- 1) epitheliale Malignome des Ovars
- 2) FIGO-Stadium I oder III
- 3) primäres Ovarialkarzinom

- 4) Primäroperation an der Frauenklinik Graz
- 5) komplett vorliegende Krankengeschichte mit Nachbeobachtung

2.3 Ausschlusskriterien

- 1) epitheliales Ovarialkarzinom im Stadium II oder IV
- 2) Borderline-Tumor
- 3) nicht-epitheliale Ovarialmalignome wie Karzinosarkome, Keimzelltumoren oder Stromazelltumoren
- 4) Rezidivtumor
- 5) Fälle von neoadjuvanter Chemotherapie
- 6) Primäroperation an anderer Institution
- 7) Krankengeschichte ohne Nachbeobachtung

2.4 Methoden

Die erfassten Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 ausgewertet, wobei je nach Fragestellung verschiedene statistische Tests durchgeführt wurden. Im Zuge der Auswertung wurden die erhobenen Größenangaben mit Daten über den präoperativen Tastbefund, die Operationsmethode, das Vorliegen von intraoperativem Aszites, den Befall von Dünndarm, Dickdarm, Rektum und Sigmoid, eine eventuell durchgeführte Darmresektion, die Resttumorgröße, den Lymphknotenbefall, die Histologie, den Differenzierungsgrad und eine möglicherweise verabreichte adjuvante Chemotherapie korreliert. Die Feststellung, ob ein Ovarialtumor präoperativ als suspekt oder insuspekt eingestuft wurde, ist aus Tabelle 3 abzulesen.

Es ist anzumerken, dass aufgrund teilweise fehlender Daten nicht alle Tests mit der vollständigen Fallzahl (n=553) durchgeführt werden konnten.

Für die statistischen Testungen wurde $\alpha=0,05$ als Signifikanzgrenze verwendet und somit bei p-Werten $< 0,05$ von einem signifikanten Ergebnis ausgegangen.

Tabelle 3: Präoperativer Tastbefund bei Ovarialtumoren (5)

insuspekt	suspekt
• beweglicher Tumor	• schlecht oder nicht beweglicher Tumor
• glattwandiger Tumor im Becken	• unregelmäßiger Tumor im Becken
• einseitiger Adnextumor	• beidseitiger Adnextumor
• gute Abgrenzbarkeit vom Uterus	• schlechte Abgrenzbarkeit vom Uterus
• keine knotigen Resistenzen im Douglasraum	• knotige Resistenzen im Douglasraum
• kein Aszites	• klinisch nachweisbarer Aszites

3 Ergebnisse

3.1 Tumorgröße

Von den insgesamt 553 Patientinnen wiesen 177 ein FIGO-Stadium I und 376 ein FIGO-Stadium III auf. Die maximalen Größen der Primärläsion des epithelialen Ovarialkarzinoms und deren relative Verteilung sind in Tabelle 4 aufgelistet und in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 4: Verteilung der maximalen Größen der Primärläsion des Ovars im FIGO-Stadium I und III (n=553)

FIGO-Stadium	Max. Größe der Primärläsion des Ovars	Anzahl der Patientinnen	Anteil am Gesamtkollektiv in Prozent
I	< 5 cm	13	7 %
	5-10 cm	63	38 %
	10,1-20 cm	72	41 %
	> 20 cm	29	16 %
	Gesamt	177	100 %
III	< 5 cm	90	24 %
	5-10 cm	139	37 %
	10,1-20 cm	129	34 %
	> 20 cm	18	5 %
	Gesamt	376	100 %

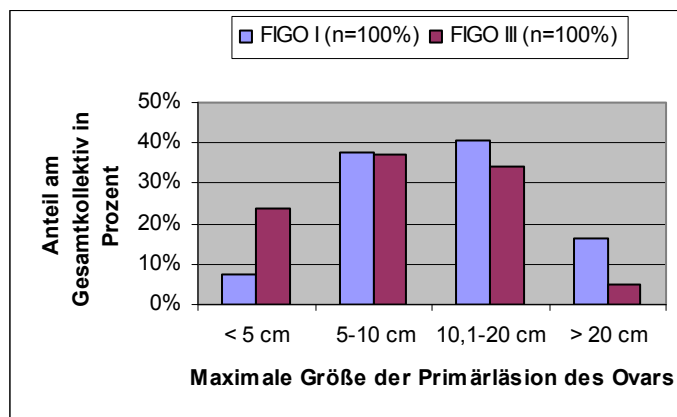


Abbildung 1: Verteilung der Maximalgrößen der Primärläsion des Ovars im FIGO-Stadium I und III des gesamten Studienkollektivs in Prozent

In Bezug auf die Tumorgöße des jeweiligen Ovarialkarzinoms ist anzumerken, dass sowohl die Gesamtgröße der Primärläsion des Ovars, als auch die Größenausdehnung des invasiven Anteils des Tumors getrennt erhoben wurden (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2).

Tabelle 5: Verteilung der maximalen Größen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=553)

FIGO-Stadium	Max. Größe des invasiven Anteils des Ovarialkarzinoms	Anzahl der Patientinnen	Anteil am Gesamtkollektiv in Prozent
I	< 5 cm	85	48 %
	5-10 cm	56	32 %
	10,1-20 cm	30	17 %
	> 20 cm	6	3 %
	Gesamt	177	100 %
III	< 5 cm	132	35 %
	5-10 cm	124	33 %
	10,1-20 cm	107	29 %
	> 20 cm	13	3 %
	Gesamt	376	100 %

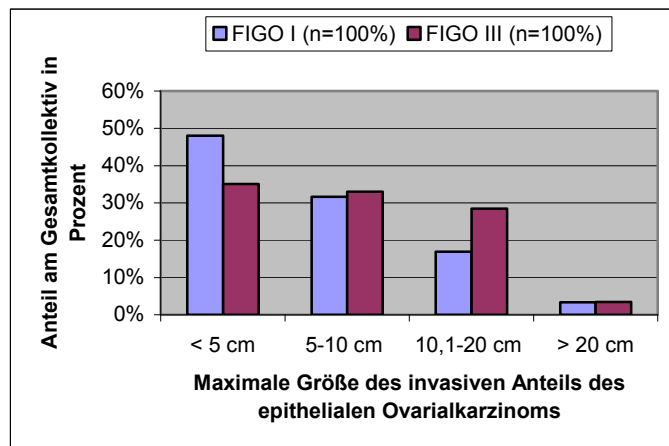


Abbildung 2: Verteilung der Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III des gesamten Studienkollektivs in Prozent

Im FIGO-Stadium I betrug der Mittelwert des maximalen Durchmessers der Primärläsion des Ovars 12,8 cm (95 % Konfidenzintervall = 11,9 cm - 13,8 cm). Der Mittelwert des maximalen Durchmessers der Primärläsion des Ovars im FIGO-Stadium III hingegen betrug nur 9,7 cm (95 % Konfidenzintervall = 9,2 cm - 10,2 cm). Die Primärläsionen, die gutartige Anteile, Borderline-Tumor-Anteile und invasive Anteile umfassen, zeigten also im FIGO-Stadium I einen signifikant größeren Maximaldurchmesser als die Primärläsionen im FIGO-Stadium III ($p=0,000$), wie aus Abbildung 3 ersichtlich ist.

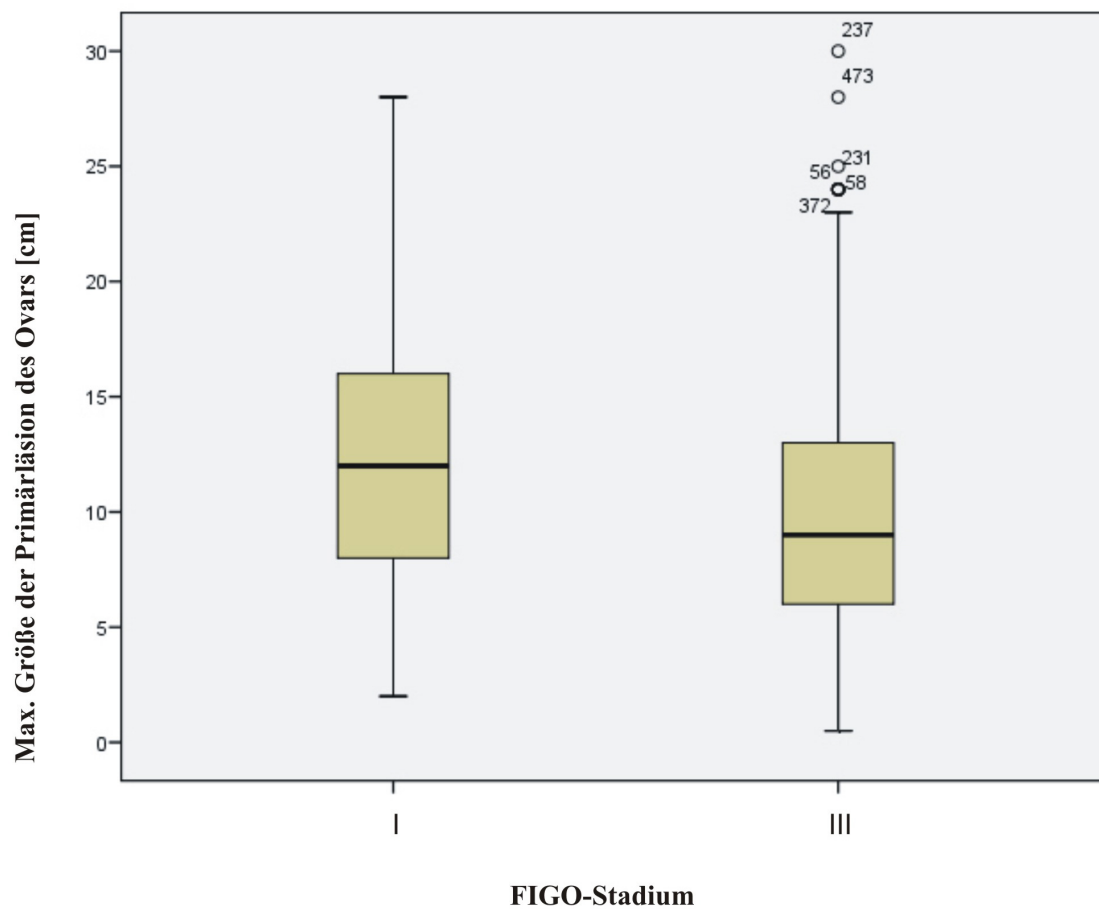


Abbildung 3: Verteilung der Maximalgrößen der Primärläsion des Ovars – FIGO-Stadium I vs. FIGO-Stadium III (n=553)

Der Maximaldurchmesser des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I ergab einen Mittelwert von 6,7 cm (95 % Konfidenzintervall = 5,8 cm - 7,5 cm). Im FIGO-Stadium III betrug der Mittelwert des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms 8,3 cm (95 % Konfidenzintervall = 7,8 cm - 8,9 cm). Abbildung 4 zeigt, dass die invasiven Anteile der Ovarialkarzinome somit einen signifikant größeren Maximaldurchmesser im FIGO-Stadium III als im FIGO-Stadium I ($p=0,001$) aufwiesen.

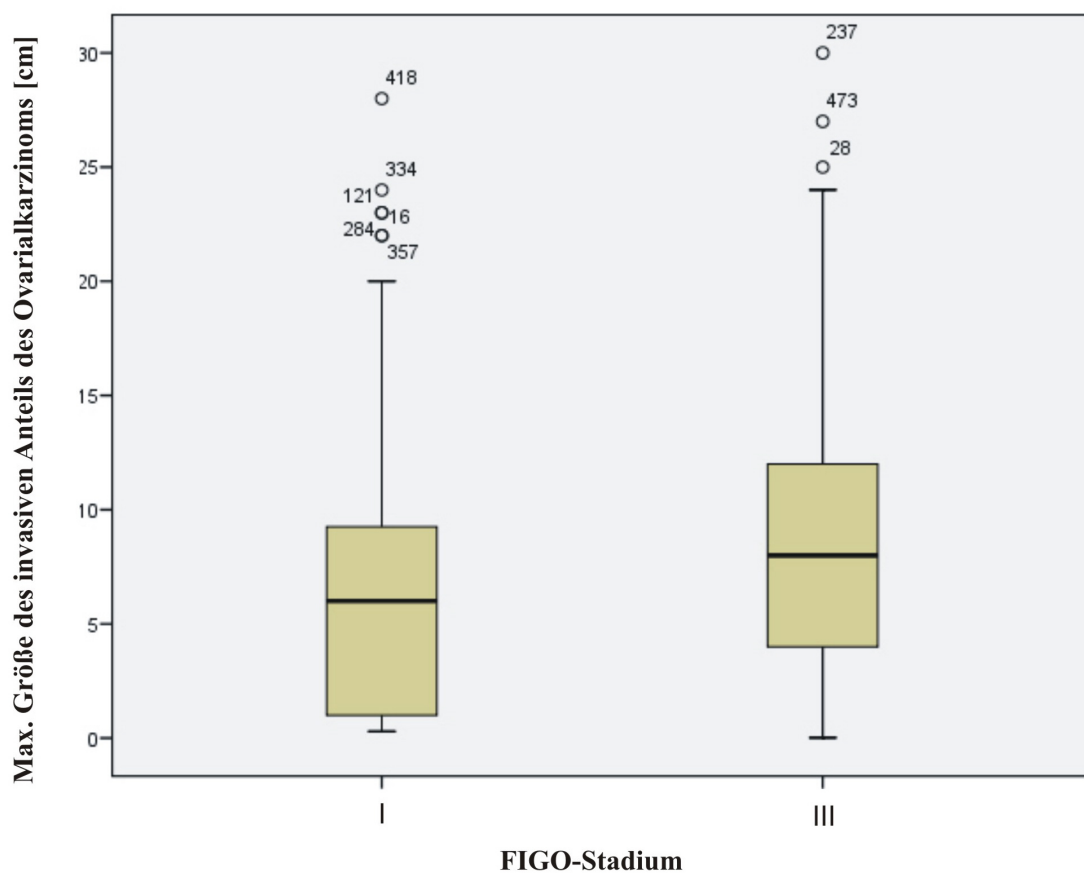


Abbildung 4: Verteilung der Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms – FIGO-Stadium I vs. FIGO-Stadium III (n=553)

Aufgrund dieser Ergebnisse und aufgrund dessen, dass es sich beim Stadium I und III offensichtlich um verschiedene Tumorentitäten handelt, wurden die nun folgenden statistischen Auswertungen jeweils getrennt für das FIGO-Stadium I und III vorgenommen.

Da die Tumorgrößen keine Normalverteilung im Sinne einer Gauß'schen-Normalverteilung aufwiesen, wurde zusätzlich zum t-Test auch der Mann-Whitney-Test durchgeführt.

3.1.1 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und dem präoperativen Tastbefund

Tabelle 6: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem präoperativen Tastbefund

FIGO-Stadium			Präoperativer Tastbefund		Signifikanz
			insuspekt	suspekt	
I	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	80	78	p = 0,096 (n. s.)
		Mittelwert	12,0 cm	14,0 cm	
		SD	5,7 cm	6,6 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	80	78	p = 0,012
		Mittelwert	5,3 cm	7,9 cm	
		SD	5,0 cm	6,2 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	57	312	p = 0,604 (n. s.)
		Mittelwert	9,6 cm	9,7 cm	
		SD	6,1 cm	5,2 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	57	312	p = 0,088 (n. s.)
		Mittelwert	7,3 cm	8,5 cm	
		SD	5,8 cm	5,4 cm	

527 Patientinnen wurden bezüglich des präoperativen Tastbefundes in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patientinnen der einen Gruppe wiesen einen insuspekten präoperativen Tastbefund auf, wohingegen bei den Patientinnen der anderen Gruppe ein suspekt maligner Tastbefund erhoben wurde (siehe Tabelle 3). Im FIGO-Stadium I ergaben sich signifikant größere Tumordurchmesser des invasiven Anteils bei den Patientinnen mit einem suspekten präoperativen Tastbefund (Tabelle 6).

3.1.2 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und dem Vorliegen von Aszites

Tabelle 7: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem intraoperativen Vorliegen von Aszites

FIGO-Stadium			Aszites		Signifikanz
			ja	nein	
I	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	39	136	p = 0,044
		Mittelwert	15,1 cm	12,2 cm	
		SD	7,5 cm	5,7 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	39	136	p = 0,470 (n. s.)
		Mittelwert	6,6 cm	6,7 cm	
		SD	6,7 cm	5,6 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	270	100	p = 0,568 (n. s.)
		Mittelwert	9,7 cm	9,8 cm	
		SD	5,4 cm	5,1 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	270	100	p = 0,866 (n. s.)
		Mittelwert	8,4 cm	8,3 cm	
		SD	5,7 cm	5,2 cm	

Im Gesamtkollektiv der Patientinnen (n=553) wurde bei 309 Patientinnen intraoperativ Aszites diagnostiziert. Es ergab sich nur im FIGO-Stadium I ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen größeren Primärläsionen des Ovars und dem Vorliegen von Aszites (Tabelle 7).

Aufgrund der Tatsache, dass im FIGO-Stadium I weder ein Befall des Dünndarms oder Dickdarms, noch des Sigma oder Rektums vorlagen, wurden die Tests bezüglich dieser Parameter, wie auch für die Darmresektion, nur für das FIGO-Stadium III durchgeführt und danach auch dargestellt (siehe Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11).

3.1.3 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgroße und dem Dünndarmbefall

Tabelle 8: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Dünndarmbefall

FIGO-Stadium			Dünndarmbefall		Signifikanz
			ja	nein	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	137	234	p = 0,067 (n. s.)
		Mittelwert	9,1 cm	10,0 cm	
		SD	5,1 cm	5,2 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	137	234	p = 0,871 (n. s.)
		Mittelwert	8,2 cm	8,3 cm	
		SD	5,4 cm	5,5 cm	

Die Patientinnen mit Dünndarmbeteiligung zeigten einen Trend zu kleineren Maximaldurchmessern der Primärläsion, verglichen mit jenen die keine Dünndarminfiltration aufwiesen.

3.1.4 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgroße und dem Dickdarmbefall

Tabelle 9: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Dickdarmbefall

FIGO-Stadium			Dickdarmbefall		Signifikanz
			ja	nein	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	171	200	p = 0,003
		Mittelwert	8,9 cm	10,4 cm	
		SD	5,1 cm	5,2 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	171	200	p = 0,313 (n. s.)
		Mittelwert	8,0 cm	8,5 cm	
		SD	5,3 cm	5,5 cm	

Die Patientinnen mit Dickdarminfiltration wiesen signifikant kleinere Primärläsionen als jene ohne Dickdarmbeteiligung auf.

3.1.5 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgroße und dem Befall von Rektum und/oder Sigmoid

Tabelle 10: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Befall von Rektum oder Sigmoid

FIGO-Stadium			Sigma- oder Rektumbefall		Signifikanz
			ja	nein	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	238	133	p = 0,055 (n. s.)
		Mittelwert	9,3 cm	10,3 cm	
		SD	5,0 cm	5,5 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	238	133	p = 0,210 (n. s.)
		Mittelwert	8,0 cm	8,8 cm	
		SD	5,3 cm	5,6 cm	

Es zeigte sich für die Primärläsionen im FIGO-Stadium III ein ausgeprägter Trend zu kleineren Maximaldurchmessern in der Gruppe mit Sigma- oder Rektumbefall im Gegensatz zur Patientinnengruppe ohne Beteiligung eines dieser Organe.

3.1.6 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und einer durchgeführten Darmresektion

Tabelle 11: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und einer durchgeführten Darmresektion

FIGO-Stadium			Darmresektion		Signifikanz
			ja	nein	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	127	249	p = 0,024
		Mittelwert	8,8 cm	10,2 cm	
		SD	4,8 cm	5,5 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	127	249	p = 0,092 (n. s.)
		Mittelwert	7,6 cm	8,7 cm	
		SD	5,0 cm	5,7 cm	

Bezüglich der Primärläsion wurden signifikant kleinere Maximaldurchmesser bei den Patientinnen mit Darmresektion nachgewiesen.

3.1.7 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und dem Umstand, ob eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt worden ist

Tabelle 12: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem Umstand, ob eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt worden ist

FIGO-Stadium			Retroperitoneale Lymphadenektomie		Signifikanz
			ja	nein	
I	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	65	112	p = 0,055 (n. s.)
		Mittelwert	11,6 cm	13,5 cm	
		SD	5,9 cm	6,4 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	65	112	p = 0,964 (n. s.)
		Mittelwert	6,4 cm	6,8 cm	
		SD	5,1 cm	6,2 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	208	168	p = 0,042
		Mittelwert	10,1 cm	9,2 cm	
		SD	5,1 cm	5,5 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	208	168	p = 0,075 (n. s.)
		Mittelwert	8,7 cm	7,8 cm	
		SD	5,4 cm	5,6 cm	

Im FIGO-Stadium III waren die Durchmesser der Primärläsion bei den Patientinnen mit retroperitonealer Lymphadenektomie signifikant größer als die der Patientinnen, bei denen keine Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Da bei den Patientinnen im postoperativen FIGO-Stadium I weder ein Resttumor, noch definitionsgemäß ein Befall der retroperitonealen Lymphknoten vorlag, wurde für diese beiden Parameter erneut nur das FIGO-Stadium III ausgewertet.

3.1.8 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und der Resttumorgröße

Tabelle 13: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und der Resttumorgröße

FIGO-Stadium			Resttumor		Signifikanz
			< 2 cm	≥ 2 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	248	127	p = 0,002
		Mittelwert	10,3 cm	8,6 cm	
		SD	5,3 cm	5,1 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	248	127	p = 0,052 (n. s.)
		Mittelwert	8,7 cm	7,6 cm	
		SD	5,6 cm	5,3 cm	

Es ergaben sich bei Resttumoren < 2 cm signifikant größere Maximaldurchmesser der Primärläsionen als bei einer Resttumorgröße ≥ 2 cm (siehe Tabelle 13).

3.1.9 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und dem retroperitonealen Lymphknotenbefall

Tabelle 14: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem retroperitonealen Lymphknotenbefall

FIGO-Stadium			Retroperitonealer Lymphknotenbefall		Signifikanz
			ja	nein	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	168	51	p = 0,732 (n. s.)
		Mittelwert	9,9 cm	10,4 cm	
		SD	4,9 cm	5,6 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	168	51	p = 0,495 (n. s.)
		Mittelwert	8,5 cm	9,3 cm	
		SD	5,1 cm	6,1 cm	

Hier zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus und jenen ohne Lymphknotenbeteiligung (Tabelle 14).

3.1.10 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgroße und Histologie

Die Verteilung der histologischen Typen wurde für das Gesamtkollektiv (n=553) ermittelt und in Tabelle 15 bzw. Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 15: Verteilung der histologischen Typen des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=553)

Histologischer Typ	Anzahl der Fälle	Fallzahl in Prozent
serös	325	59 %
nicht-serös	228	41 %
Gesamt	553	100 %

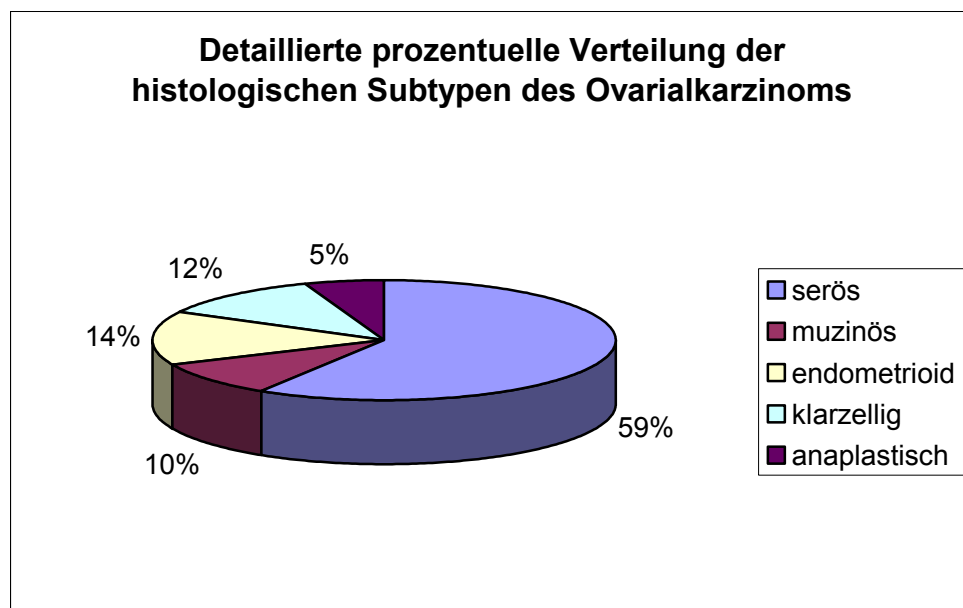


Abbildung 5: Prozentuelle Verteilung der histologischen Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=553)

Tabelle 16: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und der Histologie

FIGO-Stadium			Histologie		Signifikanz
			serös	andere	
I	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	71	106	p = 0,003
		Mittelwert	11,0 cm	14,1 cm	
		SD	5,2 cm	6,6 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	71	106	p = 0,687 (n. s.)
		Mittelwert	6,7 cm	6,6 cm	
		SD	5,5 cm	6,0 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	254	122	p = 0,000
		Mittelwert	8,9 cm	11,4 cm	
		SD	5,1 cm	5,3 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	254	122	p = 0,000
		Mittelwert	7,5 cm	10,0 cm	
		SD	5,3 cm	5,7 cm	

Im FIGO-Stadium III waren sowohl die Maximaldurchmesser der Primärläsionen des Ovars als auch jene der invasiven Anteile der serösen Ovarialkarzinome signifikant kleiner als alle histologisch anders differenzierten Ovarialkarzinome. Ein ähnlich signifikantes Ergebnis zeigte sich für die Primärläsionen im FIGO-Stadium I mit deutlich kleineren maximalen Durchmessern bei den serösen Ovarialkarzinomen (siehe Tabelle 16).

3.1.11 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und dem histologischen Differenzierungsgrad

Die Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade der Ovarialkarzinome im FIGO-Stadium I und III ist aus Tabelle 17 bzw. Abbildung 6 ersichtlich (n=524).

Tabelle 17: Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=524)

Grading	Anzahl der Fälle	Fallzahl in Prozent
G1	117	22 %
G2	123	23 %
G3	284	54 %
Gesamt	524	100 %

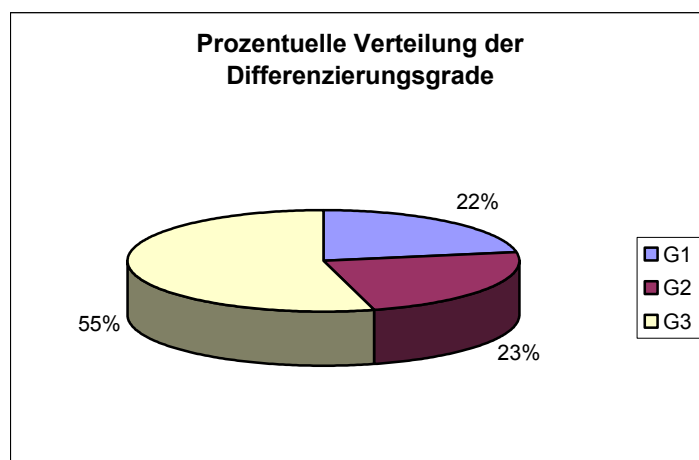


Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium I und III (n=524)

Tabelle 18: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und dem histologischen Differenzierungsgrad

FIGO-Stadium			Histologischer Differenzierungsgrad		Signifikanz
			G1 + G2	G3	
I	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	117	46	p = 0,088 (n.s.)
		Mittelwert	13,2 cm	11,4 cm	
		SD	6,4 cm	5,6 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	117	46	p = 0,000
		Mittelwert	5,6 cm	8,9 cm	
		SD	5,1 cm	6,0 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	123	238	p = 0,897 (n. s.)
		Mittelwert	10,0 cm	9,5 cm	
		SD	6,0 cm	4,9 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	123	238	p = 0,030
		Mittelwert	7,8 cm	8,5 cm	
		SD	6,4 cm	5,0 cm	

Wie aus Tabelle 18 ersichtlich, zeigten sich sowohl im FIGO-Stadium I, als auch im FIGO-Stadium III signifikant größere invasive Primärtumoren bei G 3-Differenzierung.

3.1.12 Korrelation zwischen der Ovarialtumorgröße und der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Tabelle 19: Korrelation zwischen der maximalen Größe der Primärläsion des Ovars bzw. der maximalen Größe des invasiven Tumoranteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und einer adjuvanten Chemotherapie

FIGO-Stadium			Adjuvante Chemotherapie		Signifikanz
			ja	nein	
I	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	73	104	p = 0,100 (n. s.)
		Mittelwert	12,1 cm	13,3 cm	
		SD	6,4 cm	6,1 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	73	104	p = 0,734 (n. s.)
		Mittelwert	6,9 cm	6,5 cm	
		SD	6,0 cm	5,7 cm	
III	Max. Durchmesser der <u>Primärläsion</u>	Anzahl Pat.	299	77	p = 0,141 (n. s.)
		Mittelwert	9,5 cm	10,6 cm	
		SD	5,1 cm	5,8 cm	
	Max. Durchmesser des <u>invasiven Anteils</u>	Anzahl Pat.	299	77	p = 0,144 (n. s.)
		Mittelwert	8,0 cm	9,4 cm	
		SD	5,2 cm	6,4 cm	

Patientinnen, die einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen worden waren, wiesen weder in der Größe der Primärläsionen noch in der Größe der invasiven Anteile Unterschiede auf (Tabelle 19).

3.2 Intraperitoneale Metastasengröße im FIGO-Stadium III

Der Mittelwert des maximalen Metastasendurchmessers der epithelialen Ovarialkarzinome im Stadium III (n=354) betrug 5,8 cm (95 % Konfidenzintervall = 5,1 cm-6,6 cm). Die Verteilung der intraperitonealen Metastasengrößen im FIGO-Stadium III wird in Abbildung 7 aufgezeigt.

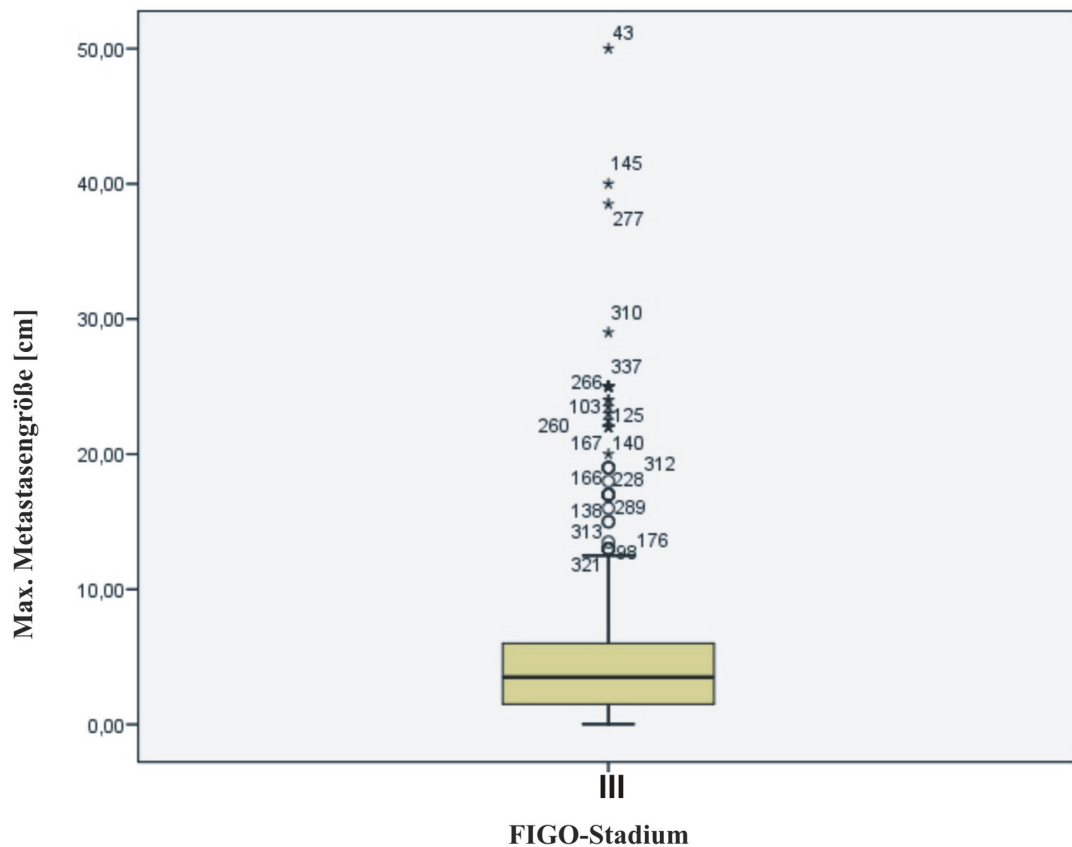


Abbildung 7: Verteilung der Maximalgrößen der intraperitonealen Metastasen des epithelialen Ovarialkarzinoms im FIGO-Stadium III

Um die Hypothese, dass relativ kleine Tumoren eher kleine Metastasen und größere Tumoren eher größere Metastasen zur Folge haben, zu prüfen, wurde der maximale Durchmesser der jeweils größten intraperitonealen Metastase in Korrelation zur maximalen Größe des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms gesetzt. Abbildung 8 zeigt, dass sich diese Annahme keineswegs bestätigt hat.

Es existiert keine solche Korrelation zwischen Größe des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms und Metastasengröße, sondern es besteht diesbezüglich eine heterogene Verteilung (siehe Tabelle 20 bzw. Abbildung 8).

Tabelle 20: Verteilung der jeweils größten intraperitonealen Metastase in Bezug zur maximalen Größe des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms (n=531)

Maximale intraperitoneale Metastasengröße	Maximale Größe des invasiven Anteils des Ovarialkarzinoms (n=531)			
	<5 cm	5-10 cm	>10 cm	
0 cm	48%	32%	20%	100% (n=177)
0,1-2 cm	26%	34%	40%	100% (n=129)
2,1-5 cm	48%	31%	21%	100% (n=117)
>5 cm	33%	36%	31%	100% (n=108)

In der Regressionsanalyse zeigte sich, wie in Abbildung 8 dargestellt, kein linearer Zusammenhang zwischen Maximalgröße des invasiven Ovarialtumoranteils und der maximalen Metastasengröße.

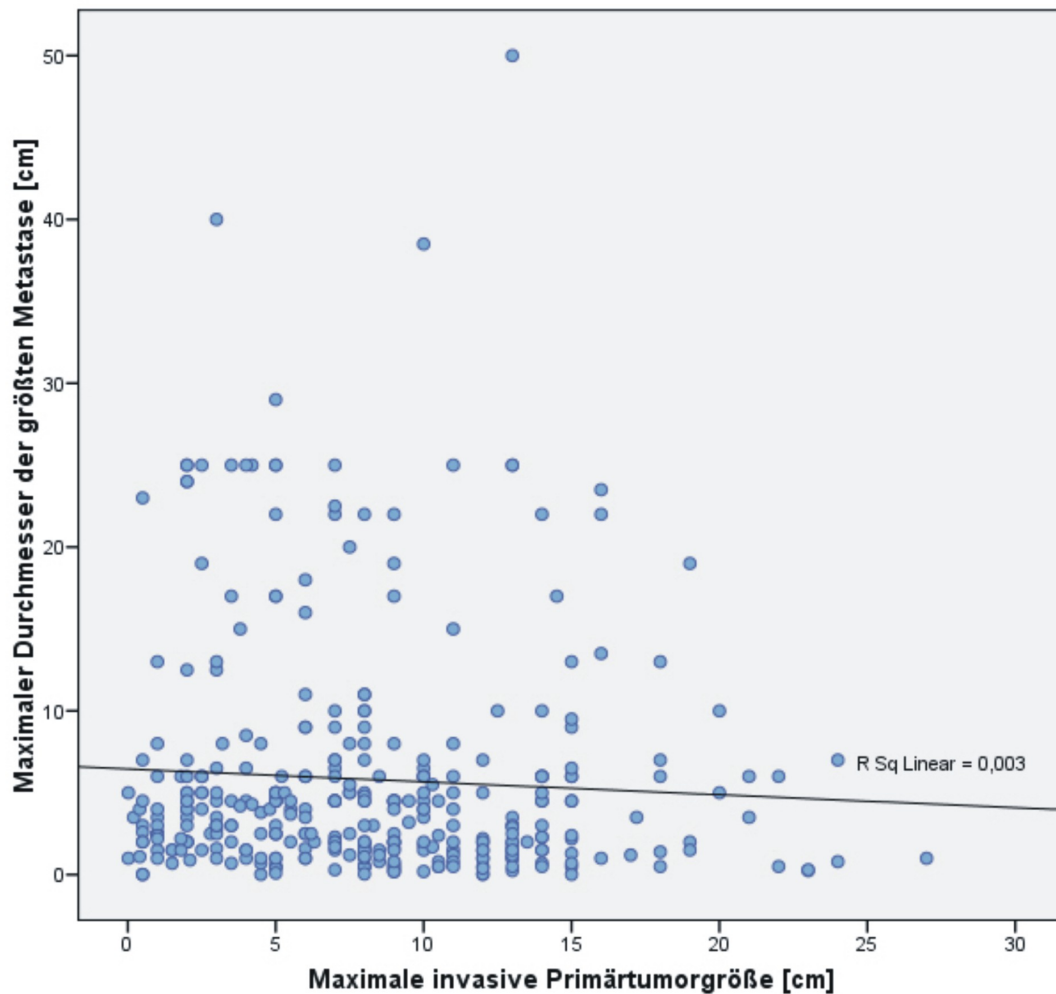


Abbildung 8: Verteilung der Maximaldurchmesser der jeweils größten intraperitonealen Metastase in Bezug auf die maximale invasive Primärtumorgröße im FIGO-Stadium III (n=354)

Die Korrelation des Maximaldurchmessers der jeweils größten intraperitonealen Metastase und dem präoperativen Tastbefund, der Operationsmethode, dem Vorliegen von intraoperativem Aszites, dem Befall von Dünndarm, Dickdarm, Rektum und Sigmoid, einer eventuell durchgeführten Darmresektion, dem Lymphknotenbefall, der Resttumorgröße und einer möglicherweise verabreichten adjuvanten Chemotherapie wurde untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Korrelation zwischen dem Maximaldurchmesser der größten intraperitonealen Metastase und dem präoperativen Tastbefund, der Operationsmethode, dem Vorliegen von intraoperativem Aszites, dem Befall von Dünndarm, Dickdarm, Rektum und Sigma, einer durchgeführten Darmresektion, dem Lymphknotenbefall, der Resttumorgröße und einer adjuvanten Chemotherapie

		Max. Durchmesser der größten intraperitonealen Metastase			Signifikanz
		N	Median [cm]	Min.-Max. [cm]	
präoperativer Tastbefund	insuspekt	55	2,2	0,02-25,00	p = 0,239 (n. s.)
	suspekt	293	4,0	0,02-50,00	
intraoperativer Aszites	ja	252	4,0	0,02-50,00	p = 0,000
	nein	97	2,5	0,02-25,00	
Dünndarm= befall	ja	131	4,0	0,02-50,00	p = 0,003
	nein	221	3,0	0,02-38,50	
Dickdarm= befall	ja	165	4,5	0,02-40,00	p = 0,001
	nein	187	2,5	0,02-50,00	
Befall von Rektum/Sigma	ja	231	4,5	0,02-50,00	p = 0,003
	nein	121	2,0	0,02-25,00	
Lymph= adenektomie	ja	201	3,0	0,02-38,50	p = 0,001
	nein	154	4,5	0,02-50,00	
Darmresektion	ja	123	4,5	0,20-38,50	p = 0,179 (n. s.)
	nein	232	2,4	0,02-50,00	
Lymphknoten= befall	negativ	47	1,6	0,02-38,50	p = 0,826 (n. s.)
	positiv	165	3,0	0,02-29,00	
Resttumor	< 2 cm	233	2,8	0,02-38,50	p = 0,004
	≥ 2 cm	120	4,5	0,02-50,00	
adjuvante Chemotherapie	ja	285	3,0	0,02-40,00	p = 0,002
	nein	70	4,5	0,02-50,00	

Fand sich Aszites, waren die intraperitonealen Metastasen durchschnittlich größer.

Darmbefall war mit größeren Metastasendurchmessern assoziiert.

Eine retroperitoneale Lymphadenektomie wurde häufiger bei kleineren intraperitonealen Metastasen durchgeführt.

Ähnlich verhielt es sich bei optimalem Resttumor < 2 cm und bei der Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie.

3.3 Überlebensanalyse

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die 5- bzw. die 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeiten für die Patientinnenkollektive im FIGO-Stadium I und III erhoben. Die 5-Jahresüberlebensraten in beiden Stadien sind in Tabelle 22 gelistet und gesondert auch in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 22: 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium I und III des epithelialen Ovarialkarzinoms in Prozent

FIGO-Stadium	5-Jahresüberlebensrate	10-Jahresüberlebensrate
I	75 %	72 %
III	26 %	17 %

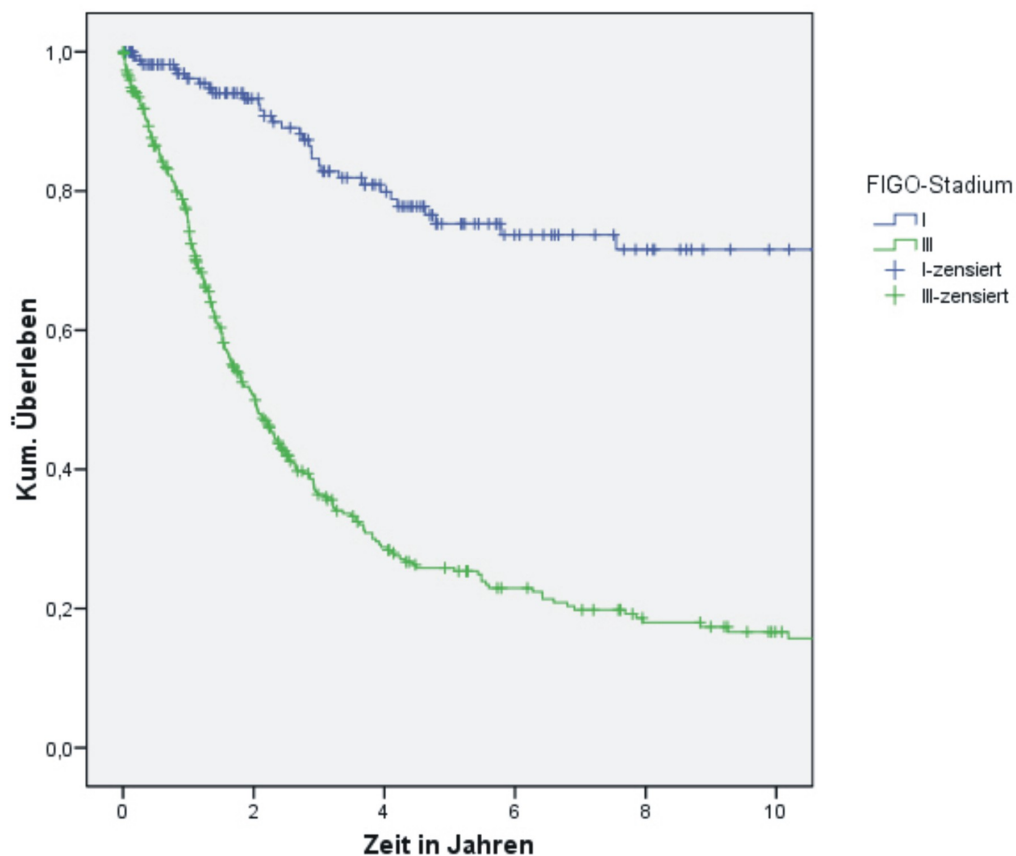


Abbildung 9: Überlebenskurven des Patientinnenkollektivs im FIGO-Stadium I und III

Die Überlebenskurven unterschieden sich hochsignifikant. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich die beiden Patientinnenkollektive in unserer Studie biologisch eindeutig voneinander unterscheiden.

Es wurde für das FIGO-Stadium I und III getrennt die 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit in Korrelation zur maximalen Größe des invasiven Ovarialkarzinomanteils erhoben. Im FIGO-Stadium I zeigten sich, wie in Tabelle 23 bzw. in Abbildung 10 dargestellt, keine klinisch relevanten Unterschiede im Überleben zwischen den einzelnen gewählten Subgruppen unter 5 cm, 5–10 cm, 10,1–20 cm und über 20 cm (Log Rank Test: $p=0,839$).

Tabelle 23: 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium I bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms in Prozent

FIGO-Stadium	Max. Größe des invasiven Anteils des Ovarialkarzinoms	5-Jahres=überlebensrate	10-Jahres=überlebensrate
I	< 5 cm	75 %	72 %
	5-10 cm	77 %	77 %
	10,1-20 cm	74 %	61 %
	> 20 cm *	75 %	75 %

* nur 4 Patientinnen;

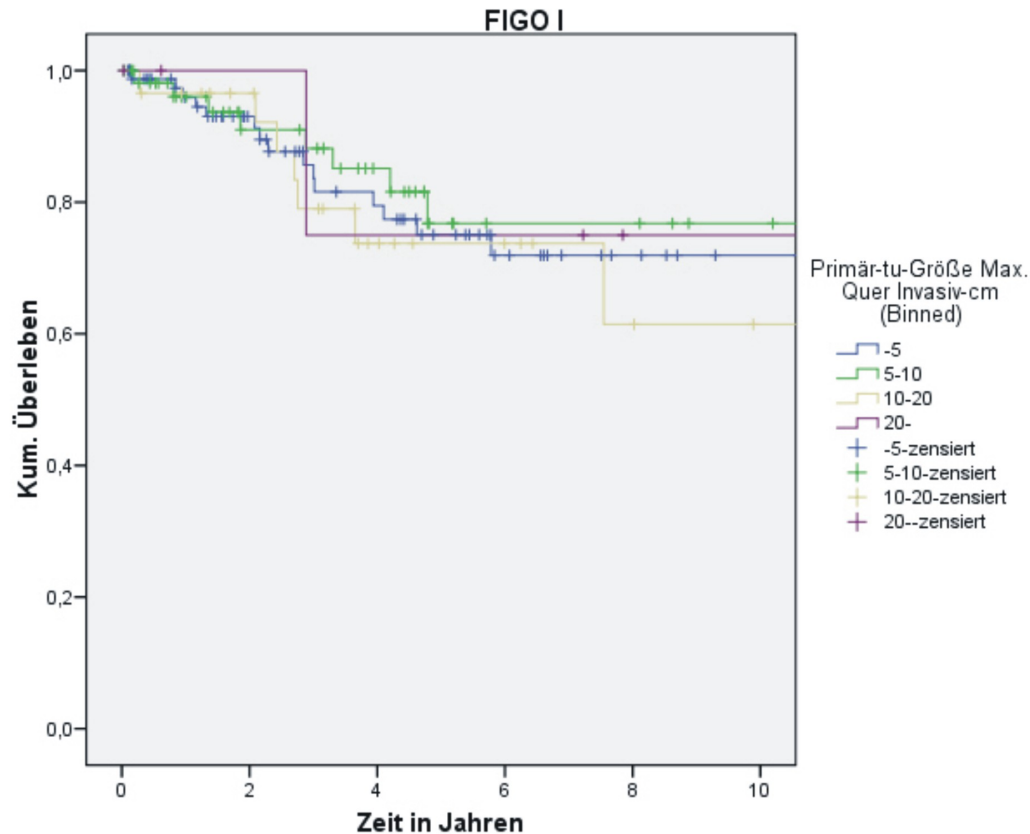


Abbildung 10: Überlebenskurven im FIGO-Stadium I in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms

Aus Tabelle 24 und Abbildung 11 ist für das FIGO-Stadium III ein ähnliches Bild ersichtlich. Die einzelnen Subgruppen wiesen ebenso keinen signifikanten Unterschied im Überleben auf (Log Rank Test: $p=0,661$).

Tabelle 24: 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit im FIGO-Stadium III bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms in Prozent

FIGO-Stadium	Max. Größe des invasiven Anteils des Ovarialkarzinoms	5-Jahres=überlebensrate	10-Jahres=überlebensrate
III	< 5 cm	26 %	22 %
	5-10 cm	29 %	15 %
	10-20 cm	23 %	14 %
	> 20 cm *	29 %	0 %

* nur 13 Patientinnen;

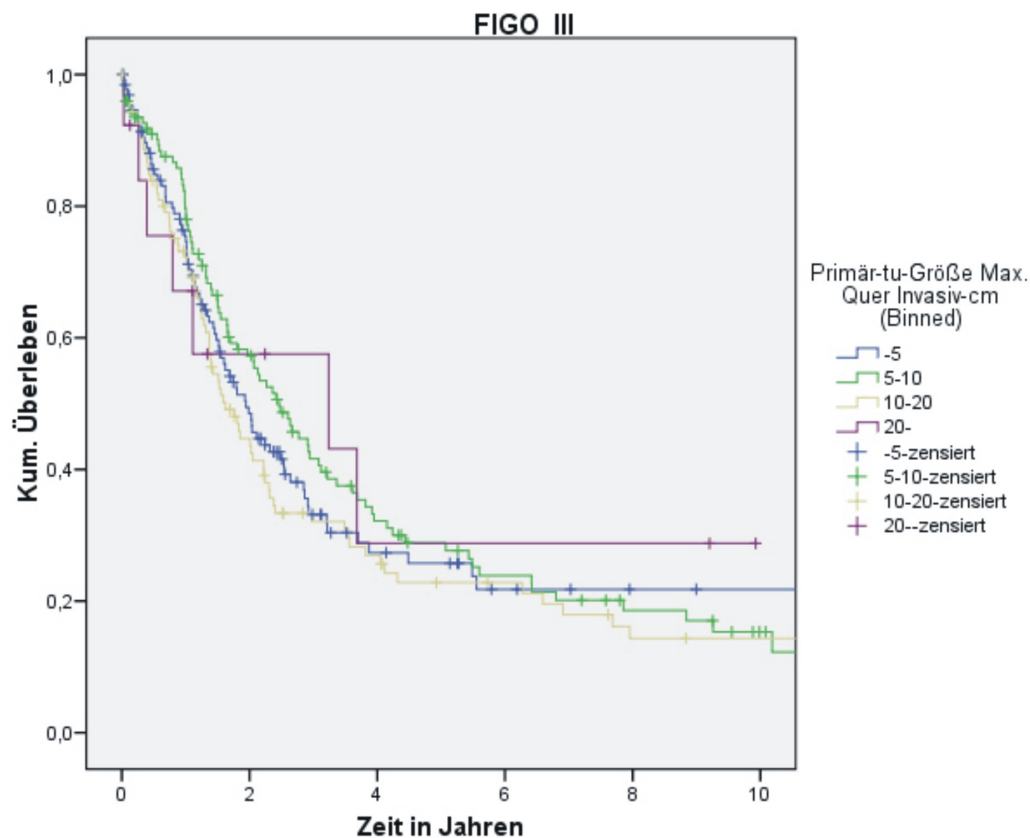


Abbildung 11: Überlebenskurven im FIGO-Stadium III in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms

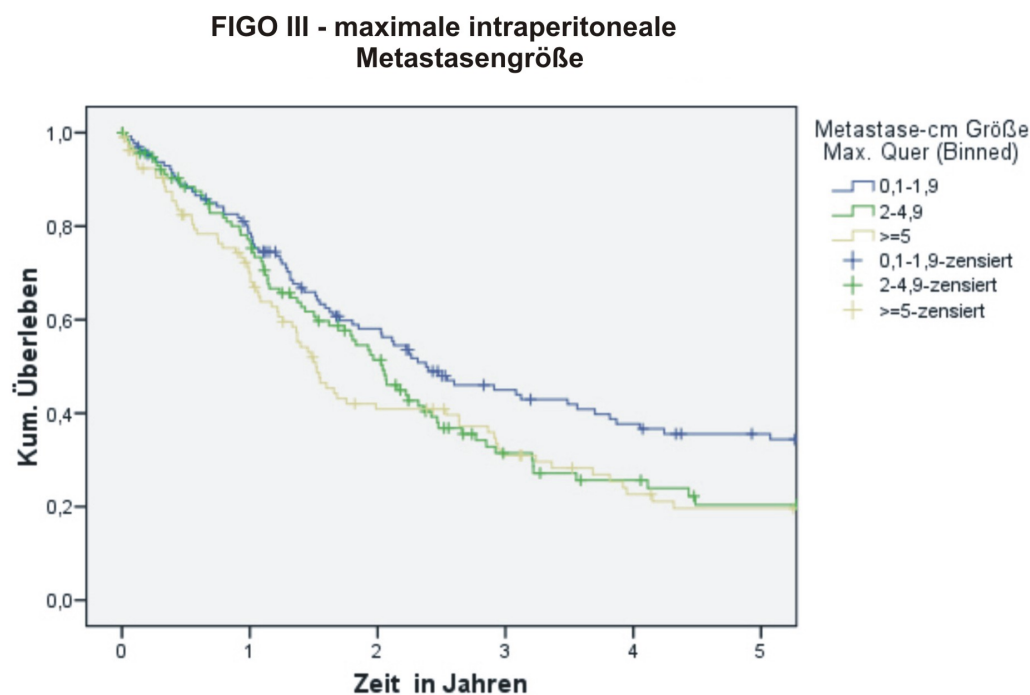


Abbildung 12: Überlebenskurven im FIGO-Stadium III in Relation zu den Maximalgrößen der intraperitonealen Metastasen

Abbildung 12 zeigt einen signifikanten 5-Jahresüberlebensvorteil zugunsten der Patientinnen mit intraperitonealen Metastasen < 2 cm (Log Rank Test: **p=0,013**).

Mittels Kaplan-Meier-Methode wurden auch Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium I und III erstellt. Die Patientinnen im FIGO-Stadium III zeigten also eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit an einem Rezidiv zu erkranken als die Patientinnen im FIGO-Stadium I (siehe Tabelle 25 und Abbildung 13).

Tabelle 25: 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Rezidiv beim epithelialen Ovarialkarzinom im FIGO-Stadium I und III

FIGO-Stadium	5-Jahresüberlebensrate	10-Jahresüberlebensrate
I	72 %	65 %
III	17 %	12 %

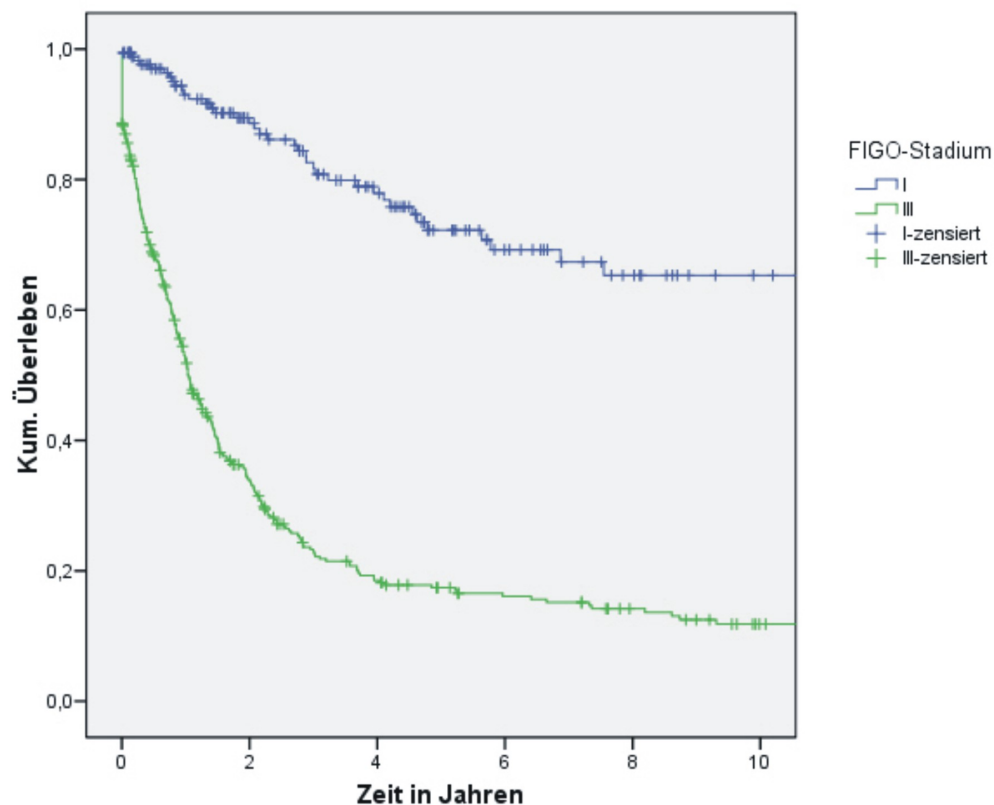


Abbildung 13: Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium I und III

Es wurde auch für das rezidivfreie Überleben getrennt für das FIGO-Stadium I und III die 5- und 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit in Relation zum Maximaldurchmesser des invasiven Anteils der Ovarialkarzinome berechnet (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27, sowie Abbildung 14 und Abbildung 15).

Tabelle 26: 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Rezidiv im FIGO-Stadium I bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms

FIGO-Stadium	Max. Größe des invasiven Anteils des Ovarialkarzinoms	5-Jahresüber= lebensrate	10-Jahresüber= lebensrate
I	< 5 cm	74 %	68 %
	5-10 cm	76 %	76 %
	10,1-20 cm	61 %	51 %
	> 20 cm *	75 %	0 %

* nur 4 Patientinnen;

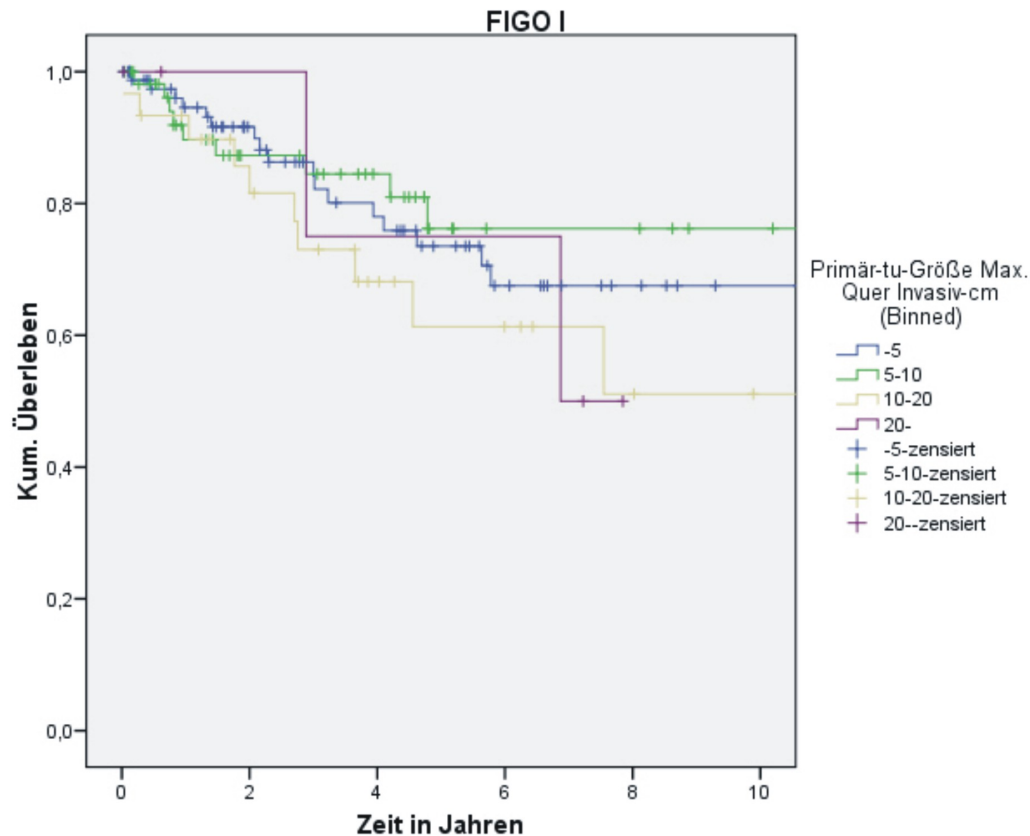


Abbildung 14: Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium I in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms

Auch im FIGO-Stadium III zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen der einzelnen Gruppen.

Tabelle 27: 5- bzw. 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Rezidiv im FIGO-Stadium III bezüglich des Maximaldurchmessers des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms

FIGO-Stadium	Max. Größe des invasiven Anteils des Ovarialkarzinoms	5-Jahresüber= lebensrate	10-Jahresüber= lebensrate
III	< 5 cm	17 %	12 %
	5-10 cm	16 %	11 %
	10,1-20 cm	20 %	12 %
	> 20 cm *	30 %	0 %

* nur 13 Patientinnen;

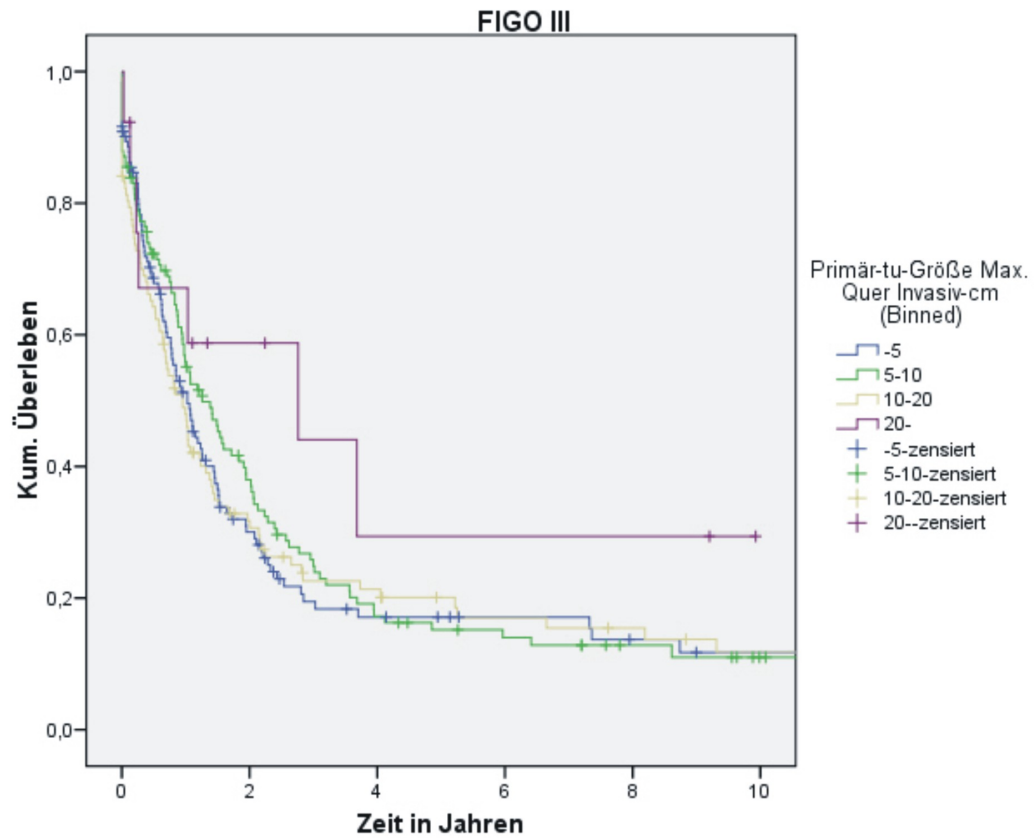


Abbildung 15: Kurven für das rezidivfreie Überleben im FIGO-Stadium III in Relation zu den Maximalgrößen des invasiven Anteils des epithelialen Ovarialkarzinoms

4 Diskussion

Ovarialtumoren mit gutartigen-, Borderline- und invasiven Anteilen im Stadium I konnten offenbar aufgrund des nicht-invasiven Anteils, der zu einer größeren Expansion dieser Läsionen beiträgt, diagnostiziert werden (Abbildung 3 und Abbildung 4). Größere Tumoren können einerseits früher Symptome verursachen und andererseits leichter getastet oder sonographisch entdeckt werden. Im Stadium III unterschieden sich die Primärläsionen im Maximaldurchmesser nur marginal von jenen der invasiven Tumoranteile (Mittelwert 9,7 cm vs. 8,3 cm; nicht signifikant). Diese Daten weisen auf eine unterschiedliche Biologie des Ovarialkarzinoms im Stadium I und III, insbesondere im Hinblick auf die mögliche “frühzeitige“ Diagnose, hin (Abbildung 3). Die invasiven Tumoranteile im Stadium III waren größer als jene im Stadium I (Abbildung 4). Es erscheint deshalb möglich, dass sich Tumoren im Stadium III aus invasiven Tumoranteilen im Stadium I entwickeln. Dies könnte aufgrund Überwucherung gutartiger Tumoranteile durch den aggressiveren invasiven Tumoranteil erfolgen.

Horvath et al (20) beschrieben, dass Primärtumoren im FIGO-Stadium I größer als jene im Stadium III sind. Wir konnten diese Ergebnisse nur in Bezug auf die Primärläsion des Ovars, die sowohl benigne Anteile, Anteile von Borderline-Tumoren, als auch invasive Anteile umfasste, bestätigen (siehe Abbildung 3). Für die invasiven Tumoranteile ergaben unsere Daten jedoch deutlich kleinere Tumoren im FIGO-Stadium I als im FIGO-Stadium III (siehe Abbildung 4).

Der Maximaldurchmesser der Primärläsion war im FIGO-Stadium III signifikant größer in der Lymphadenektomie-Gruppe verglichen mit der Patientinnengruppe ohne retroperitoneale Lymphadenektomie (Tabelle 12). Dieses Ergebnis für sich allein erscheint aber klinisch kaum relevant, da die Durchführung einer Lymphadenektomie in erster Linie vom postoperativen Resttumor abhängt.

Patientinnen mit Resttumoren < 2 cm wiesen signifikant größere Primärläsionen des Ovars auf als jene mit Resttumoren > 2 cm (Tabelle 13). Letzterer Zusammenhang konnte für den invasiven Anteil nicht gefunden werden. Klinisch ist jedoch die Größe des Primärtumors selten entscheidend für die Radikalität des Eingriffes, die vielmehr durch die Metastasengröße bestimmt wird.

Patientinnen mit serösen Zystadenokarzinomen des Ovars hatten sowohl kleinere Primärläsionen im Stadium I als auch im Stadium III, sowie auch kleinere invasive Tumordurchmesser im Stadium III (Tabelle 16). Seröse Karzinome machen den Hauptanteil der Ovarialkarzinome aus. Daher kann die unterschiedliche Verteilung der Histologie bei Studienpopulationen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Stratton et al 2008). Aus der Studie von Horvath et al (20) ist der Anteil seröser Karzinome nicht ersichtlich, während er bei unserem Patientinnenkollektiv 59 % betrug (Tabelle 15 und Abbildung 5).

Patientinnen mit G 3-Tumoren wiesen sowohl im FIGO-Stadium I als auch im FIGO-Stadium III signifikant größere invasive Primärtumoren auf als jene Patientinnen mit G 1- oder G 2-Differenzierung (Tabelle 18). Dieser Umstand würde einerseits für ein aggressiveres Wachstum dieser Tumoren sprechen, andererseits sollten sie aber auch frühzeitig zu klinischen Symptomen führen. Letzteres geschieht in der klinischen Situation offenbar nicht oder nicht ausreichend, obwohl im Stadium III definitionsgemäß zusätzlich Metastasen bestehen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit Beschwerden bewirken und zu einer medizinischen Abklärung führen sollten.

Wir fanden im Stadium I 71 % G 1- oder G 2-Läsionen, während dies im Stadium III nur in 35 % der Fall war. Diese Daten stehen im Einklang mit dem Karzinogenesemodell von Kurman et al, die eine Gruppe wenig maligner Ovarialtumoren mit hohem Differenzierungsgrad, ausschließlichem Ovarialbefall und langsamer Wachstumsform beschrieben haben (21).

Es fanden sich signifikant größere Metastasen bei intraoperativ diagnostiziertem Aszites, was auf eine höhere intraperitoneale Tumorlast bei der Primärdiagnose im Stadium III hinweist. Die Größe der Primärläsion korrelierte jedoch nur im Stadium I mit Aszites (Tabelle 7).

Patientinnen mit Darmbefall wiesen ebenso größere intraperitoneale Metastasen auf, was klinisch gut nachvollziehbar ist (Tabelle 21).

Der Umstand, dass bei großen intraperitonealen Metastasen seltener eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt worden ist, spricht für eine Patientinnenselektion. Es ist nämlich bekannt, dass bei Resttumoren > 2 cm die Lymphadenektomie keinen oder nur einen geringen therapeutischen Wert besitzt.

Eine adjuvante Chemotherapie stellt beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom den Therapiestandard dar. Der Umstand, dass bei Patientinnen mit großen intraperitonealen Metastasen seltener eine Chemotherapie verabreicht worden ist, könnte damit zusammenhängen, dass diese Patientinnen postoperativ keinen Leistungszustand erreichen konnten, der eine zytostatische Therapie zuließ. Es fand sich keine Korrelation zwischen Metastasengröße und dem retroperitonealen Lymphknotenbefall. Dieser Umstand weist darauf hin, dass im klinischen Alltag die Durchführung einer Lymphadenektomie nicht von der intraperitonealen Metastasengröße abhängig gemacht werden sollte.

Die Daten aus den Überlebensanalysen unseres Patientinnenkollektives ergaben eine Übereinstimmung mit der Literatur (22, 23, 24). Mit einer 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 75 % im FIGO-Stadium I und einer von 26 % im FIGO-Stadium III, sowie einer 10-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 72 % im FIGO-Stadium I und einer von 17 % im FIGO-Stadium III unterscheidet sich die Prognose zwischen den beiden Stadien hochsignifikant voneinander (Tabelle 22 und Abbildung 9).

Bezüglich der verschiedenen Größen der invasiven Tumoranteile zeigte sich in unserer Studie innerhalb des FIGO-Stadiums I kein tumorgrößenabhängiger Einfluss auf das 5- und 10-Jahresüberleben (Tabelle 23 und Abbildung 10). Ähnliche Ergebnisse konnten für das FIGO-Stadium III ermittelt werden (Tabelle 24 und Abbildung 11).

Demgegenüber zeigten Stratton et al (25) anhand von 165 Patientinnen im FIGO-Stadium I-IV, dass bei einem epithelialen Ovarialkarzinom mit einem Durchmesser über 6 cm doppelt so lange Überlebenszeiten beobachtet werden können wie bei Patientinnen mit Tumoren unter 6 cm. Auch in dieser Studie zeigte sich ähnlich wie bei Horvath et al (20), dass die Prävalenz kleinerer Tumoren in den weiter fortgeschrittenen Stadien mit Metastasen höher war. Es ist jedoch zu beachten, dass allein die Präsenz von Metastasen ein höheres Stadium und damit eine schlechtere Prognose bedeutet.

Auch beim rezidivfreien Überleben zeigte sich in unserem Patientinnenkollektiv eine deutlich bessere Prognose im FIGO-Stadium I als im FIGO-Stadium III (Tabelle 25 und Abbildung 13).

In Bezug auf die verschiedenen Maximaldurchmesser des invasiven Tumoranteils konnten weder innerhalb des FIGO-Stadiums I (Tabelle 26 und Abbildung 14), noch im FIGO-Stadium III (Tabelle 27 und Abbildung 15), Unterschiede im rezidivfreien Überleben aufgezeigt werden.

Die signifikant höhere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit intraperitonealen Metastasen < 2 cm (Abbildung 12) erklärt sich auch aus den Ergebnissen bezüglich der Resttumorgröße. Patientinnen mit Resttumoren < 2 cm wiesen signifikant kleinere intraperitoneale Metastasen auf als jene mit Resttumoren > 2 cm (Tabelle 21). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Resttumorgröße das Überleben deutlich beeinflusst, was auch in der Literatur konstant beschrieben wird (26, 27, 28). Die Resttumorgröße hängt damit entscheidend von der Größe der intraperitonealen Metastasen ab.

Zusammenfassend wiesen Patientinnen im Stadium I größere Primärläsionen auf als im Stadium III, was durch nicht-invasive oder gutartige Anteile bedingt war. Es fand sich keine Korrelation zwischen invasiver Primärtumorgröße und Metastasengröße im Stadium III. Patientinnen mit Aszites zeigten mehrheitlich größere intraperitoneale Metastasen, ähnlich wie Patientinnen mit Darmbefall. Die Wahrscheinlichkeit, Resttumoren < 2 cm aufzuweisen, war für Patientinnen mit kleineren Metastasen größer, ebenso die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer retroperitonealen Lymphadenektomie.

Literaturverzeichnis

- 1.) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, Hrsg. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17., völlig überarbeitete Auflage. Berlin-New York: de Gruyter; 2003.
- 2.) Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas Anatomie Innere Organe. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.
- 3.) Hartmann M, Pabst MA, Schmied R, Caluba H-C, Dohr G, Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. Wien: Facultas; 2001.
- 4.) Klink R, Silbernagl S, Hrsg. Lehrbuch der Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart-New York: Thieme; 2001.
- 5.) Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2007.
- 6.) Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Hrsg. Pathologie. 2., völlig überarbeitete Auflage. München-Jena: Urban und Fischer; 2001.
- 7.) Tinelli R, Tinelli A, Tinelli FG, Cicinelli E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. Gynecol Oncol. 2006 Jan; 100(1):185-191.
- 8.) Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Hrsg. Die Gynäkologie. 2.Auflage. Heidelberg: Springer; 2006.
- 9.) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR, Hrsg. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. Heidelberg: Springer; 2005.
- 10.) Bandera CA. Advances in the understanding of risk factors for ovarian cancer. J Reprod Med. 2005 Jun; 50(6):399-406.

-
- 11.) Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, editors. Robbins basic pathology. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2007.
 - 12.) Alison MR. The cancer handbook, Vol 1. 2nd edition. London: Wiley John and sons; 2007.
 - 13.) Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E, Hrsg. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2004.
 - 14.) Garner EIO. Advances in the early detection of ovarian carcinoma. J Reprod Med. 2005 Jun; 50(6):447-453.
 - 15.) Fishman DA, Leber C, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2005 April; 192(4):1214-1221.
 - 16.) Uhl B. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. 3., komplett aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart-New York: Thieme; 2006.
 - 17.) Petru E, Kurschel S, Walsberger K, Haas J, Tamussino K, Winter R. Can bowel endoscopy predict colorectal surgery in patients with an adnexal mass?. Int J Gynecol Cancer. 2003; 13:292-296.
 - 18.) Demirkyran F, Arvas M, Bese T, Yavuz N, Sanioglu C, Kosebay D. Is there any prognostic role of CA 12-5, CA19-9, CA 15-3 and CEA in patients with epithelial ovarian cancer?. Int J Gynecol Cancer. 2004; 14(1S):36.
 - 19.) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006 Jan; 354:34-43.

-
- 20.) Horvath LE, Werner T, Jones K. The relationship between tumor size and stage in early versus advanced ovarian cancer: a retrospective chart review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(18S):5580.
 - 21.) Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih IeM. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr; 198(4):349-50.
 - 22.) Colombo N, Van Gorp T, Parma G, Amant F, Gatta G, Sessa C et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Nov; 60(2):159-179.
 - 23.) Berkenblit A, Cannistra SA. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med.* 2005 Jun; 50(6):426-438.
 - 24.) Allen DG, Coulter J. Survival of patients with epithelial ovarian cancer and the effect of lymphadenectomy in those with stage 3 disease. 1999 Nov; 39(4):420-424.
 - 25.) Stratton JF, Pharoah P, Tidy JA, Paterson MEL. An analysis of ovarian tumor diameter and survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 Jul; 10(6):449-451.
 - 26.) Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug; 25(24):3621-3627.
 - 27.) Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003 May. 101(5):885-891.
 - 28.) Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan.107(1):77-85.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sampl Eva
Geboren am: 21.3.1984 in Feldbach
Religion: römisch-katholisch
Familienstand: ledig

Schulausbildung:

1990-94 Volksschule Fehring
94-98 Hauptschule Fehring
98-2002 Bundesoberstufenrealgymnasium Feldbach, Reifeprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg

Hochschulausbildung:

9/2002 Beginn des Medizinstudiums an der medizinischen Universität Graz
7/2003 1. Diplomprüfung
7-8/2004 Famulatur Innere Medizin, LKH Feldbach (4 Wochen)
7/2006 Famulatur Chirurgie, LKH Bruck/ Mur (4 Wochen)
9/2006 Famulatur Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LKH Feldbach
(3 Wochen)
2/2007 Famulatur Orthopädie, Universitätsklinik Graz (3 Wochen)
4/2007 Famulatur Innere Medizin, LKH Graz West (2 Wochen)
9/2007 2. Diplomprüfung
10/07 - 7/08 praktisches Jahr, Universitätsklinik Graz

Besondere Kenntnisse:

EDV MS-Excel und MS-Word
Sprachen Englisch (Maturaniveau)

Persönliche Interessen:

Schwimmen, Lesen