

Diplomarbeit

Karzinosarkom des Ovars Lymphadenektomie, Prognosefaktoren und Wertigkeit der Tumormarker in der Nachsorge

Sanja Beganovic

0213141

**Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Betreuer: Univ. Prof. Dr. Petru Edgar**

Datum: _____

Unterschrift: _____

Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae universae

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe.

Ich habe sämtliche Autoren- und Verlagsrechte der verwendeten Literaturquellen beachtet, nur die angegebenen Quellen benützt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Graz, 2008

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön an alle Personen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben und an mich glauben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Diplomarbeitbetreuer, Herrn Univ. Prof. Dr. Edgar Petru, Professor an der Univ. Klinik für Frauenheilkunde, bedanken, der mir während der gesamten Zeit stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Danke auch an Herrn Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas für die umfangreiche statistische Auswertung und intensive Beratung.

Ein herzliches Dankeschön auch an Herrn Univ. Prof. Dr. Regitnig und Frau Hochleitner für die Hilfe bei der Bearbeitung der Präparate und Herstellung der Fotos dieser Arbeit.

Meine Freundin, Frau Claudia Dolcet hat mir während der Erstellung dieser Diplomarbeit große Rückhalt gegeben.

Besonders dankbar bin ich meiner Familie, die mir immer Rückhalt gegeben hat, mich stets gefördert hat und mich über das ganze Studium hindurch unterstützte.

Mein Dank gilt auch Herrn Univ. Prof. Dr. Uwe Lang, Vorstand der Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz.

Graz, 2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Entstehung	8
1.2. Anatomisch-pathologische Grundlagen	9
1.2.1. Anatomie	9
1.2.2. Pathologie	11
1.3. Klinik	15
1.4. Tumorausbreitung	17
1.4.1. Kavitäre Metastasierung	17
1.4.2. Lymphogene Metastasierung	17
1.4.3. Hämatogene Metastasierung	18
1.5. Das TNM- und FIGO- System	20
1.6. Therapie	22
1.6.1. Operative Therapie	22
1.6.2. Chemotherapie	25
2. Fragestellung der vorliegenden Studie	27
3. Material und Methoden	29
4. Ergebnisse der vorliegenden Studie	34
4.1. Überlebensanalyse	34
4.2. Laborwertanalyse	39
4.2.1. Präoperatives LDH	39
4.2.2. Präoperatives Hämoglobin	40
4.2.3. Präoperative Thrombozyten	42
4.3. Das FIGO-Stadium	43
4.4. Tumormarkerverläufe	45
4.5. Rezidivlokalisation	50

5.Diskussion	52
Abkürzungen	55
Abbildungsverzeichnis	56
Tabellenverzeichnis	57
Literaturverzeichnis	58
Zusammenfassung	62
Abstract	63
Lebenslauf	64

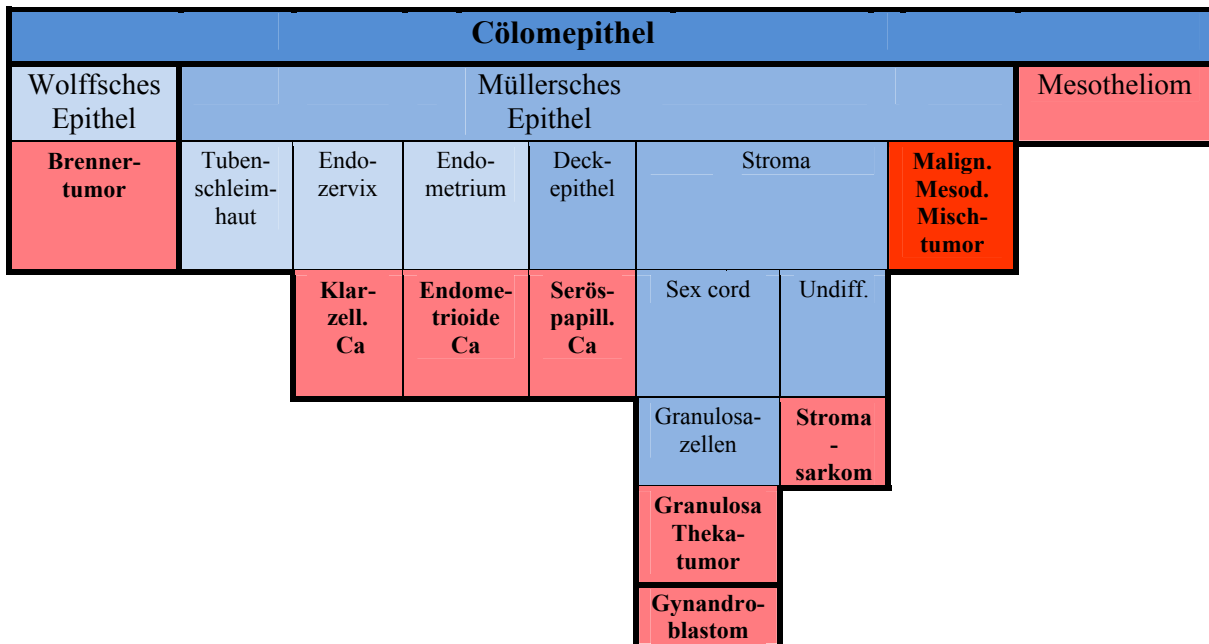
1. Einleitung

Das Ovar ist ein Organ, dass aus Keimgewebe, Epithel und Bindegewebe besteht. Jede dieser Gewebearten spielt eine spezifische Rolle in der Funktion des Ovars. Aufgrund der Histogenese werden Ovarialtumore laut WHO in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Epitheliale Tumoren
2. Keimstrang- und Keimdrüsentumoren (v.a. Granulosa-Stroma-Zelltumor, Sertoli-Stroma-Zelltumor, Gynandroblastom)
3. Keimzelltumoren (v.a. Dysgerminom, Teratom, Endodermaler Sinustumor, Embryonales Karzinom, Polyembryom, Corionkarzinom, Mischtypen)

sowie natürlich auch die metastasierten Tumoren (z.B. Mammakarzinom, Magenkarzinom).

Abb.1: Histogenetische Ableitung der Ovarialtumoren von ihren physiologischen Ausgangszellen oder pluripotenten oder abwegigen Vorstufen.¹



Physiologische Strukturen im reifen Ovar
Für das Ovar abwegige Differenzierung
Tumoren

¹ G.Dallenbach-Hellweg: Ovarialtumoren. 1982. S.5

Keimzellen		
Embryonales Karzinom		Dysgerminom
Extraembryonale Differenzierung		Embryonale Differenzierung
Trophoblast	Dottersack	Unreifes Teratom
Chorionkarzinom	Endodermaler Sinustumor	Reifes Teratom

Physiologische Strukturen im reifen Ovar

Für das Ovar abwegige Differenzierung

Tumoren

Das Karzinosarkom des Ovars, bekannt auch als maligner mesodermaler Müllerscher Misch tumor (MMMT), ist eines der seltensten Tumorarten beim Menschen. Mit einer Prävalenz von 1-4% aller ovariellen Tumore ist dieser Tumor einer der seltensten bösartigen Geschwülste des Ovars. Dabei handelt es sich um eine hochmaligne Geschwulst mit einer sehr schlechten Prognose. In der WHO – Klassifikation wird dieser Tumor als Sonderform des endometrioiden Karzinoms beschrieben. Der maligne mesodermale Müllersche Misch tumor wurde zum ersten Mal von Virchow 1864² beschrieben und stellt eine Herausforderung für den Pathologen dar.

1.1. Entstehung

Die Entstehungsweise dieser hochmalignen Erkrankung ist immer noch unklar, jedoch bestehen vier Theorien zur deren Entwicklung:

1. **Die Kollisionstheorie**, die die karzinomatösen und sarkomatösen Komponenten als zwei unabhängige Neoplasien bezeichnet. Das Ausgangsgewebe für die Karzinome ist das Epithel, und für die Sarkome ist es das Keimgewebe.
2. **Die Kombinationstheorie**, die aussagt, dass die beiden Komponenten aus einer Stammzelle entstanden sind, die sich in der frühen Phase der Tumorentstehung divergent differenziert haben. Das Ausgangsgewebe ist in diesem Fall das Müllersche Epithel.
3. Die **Umwandlungstheorie**, diese sagt aus, dass die sarkomatöse Komponente während der Tumorentstehung aus der karzinomatösen Komponente entstanden ist.

² Ancel Blaustein; Pathology of the Female Genital Tract. 1977. S.331-340

4. Die **Kompositionstheorie** beschreibt, dass die im Tumor vorkommenden Spindelzellen eine pseudosarkomatöse Reaktion des Stromas auf das Karzinom sind.³

Welche von diesen vier Theorien am ehesten zutrifft, bietet die Basis vieler Diskussionen in Fachkreisen, wobei die Kombinationstheorie zurzeit als die wahrscheinlichste gilt. Grund dafür ist das Vorhandensein der epithelialen Antigene sowohl in der karzinomatösen, als auch in der sarkomatösen Komponente. Immunhistochemisch können folgende Bestandteile nachgewiesen werden: In den karzinomatösen Zellen - epitheliale Antigene sowie auch epitheliale Membranantigene und Keratin und den sarkomatösen Zellen myogene- und mesenchymale Antigene (Desmin, Myoglobin und Vimentin).

1.1.1. Anatomisch-pathologische Grundlagen

1.1.2. Anatomie

Das Ovar ist ein paariges, mandelförmiges, intraperitoneal gelegenes Organ mit einer Länge von ca. 2,5 bis 5 cm und einer Breite von 1,5 bis 3 cm. Es liegt in einer Grube zwischen der Teilungsstelle der A. iliaca communis und ist an die seitliche Wand des Beckens angelehnt. Mit seiner Facies medialis richtet es sich gegen das Beckeninnere, mit der Facies lateralis seitlich zur Beckenwand. Der Margo liber wird durch einen dorsalen freien Rand begrenzt. Der Margo mesovaricus ist zur ventralen Bauchwand hin orientiert. Die Extremitas uterina ist gegen ein kaudales, uterusnahes Ende und die Extremitas tubaria ist gegen ein kraniales, tubennahes Ende gerichtet. Von der Extremitas uterina zieht das Ligamentum suspensorium ovarii mit den Ovarialgefäßen weg und ist so mit der seitlichen Beckenwand verbunden. Von der Extremitas tubaria zieht das Ligamentum ovarii proprium zum Tubenwinkel des Uterus. Gegenüber dem Margo liber befindet sich der Anheftungsrand des Bauchfells, der Margo mesovaricus. In ihm liegt die Ein- und Austrittsstelle für Gefäße und Nerven. Das Ovar ist mit einer Bauchfellduplikatur, dem Mesovarium, an der Rückseite des Ligamentum uteri befestigt. Es ist schwebend aufgehängt und seine Stellung kann aktiv durch die Bandzüge reguliert werden. Im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung kann das Ovar durch die

³ Int J Gynecol Cancer 2007. 17; S.316–324

Bauchdecke getastet werden. Dabei führt man zwei Finger in die Scheide bis zum hinteren Scheidegewölbe ein und mit den Fingern der anderen Hand wird die Bauchdecke leicht eingedrückt. So kann man unter den Fingerspitzen durch die Bauchdecke die derbe Konsistenz des Ovars tasten.⁴

Bei einem Kind ist die Oberfläche des Ovars glatt, beim Erwachsenen hingegen gyriert. Die Oberfläche eines geschlechtsreifen Ovars ist zum Teil durch Bläschenfollikel vorgebuckelt, oder auch durch Gelbkörper und Gelbkörpernarben zerklüftet. Im Greisenalter ist das Organ sehr narbig und verkleinert.

Die Tunica albuginea ist eine Bindegewebskapsel, die das Ovar umhüllt und einen Überzug aus kubischem Epithel besitzt, der als Keimepithel bezeichnet wird. Dieser ist zusätzlich mit dem modifizierten Peritonealepithel verwachsen. Unterhalb der Tunica albuginea befindet sich die Rindenschicht mit den Eifollikeln, die unscharf von der Markzone begrenzt ist, welche wiederum stark mit Gefäßen und Nerven versorgt wird.

- Zum Ovar wird das Blut über die A. ovarica geführt. Diese entspringt aus der Aorta abdominalis und erhält auf ihrem Weg zum Ovar Zuflüsse aus dem Ramus ovaricus, der wiederum ein Gefäß der A. uterina ist. Die A. ovarica verläuft letztlich im Lig. suspensorium ovarii und gelangt via Mesovarium zum Ovar.
- Der venöse Abfluss aus dem linken Ovar erfolgt über die V. ovarica sinistra in die linke V. renalis. Beim rechten Ovar erfolgt der Abfluß über die V. ovarica dextra direkt in die V. cava inferior.
- Die Lymphgefäße bilden einen Plexus, der die Lymphe vom Ovar aufwärts zu den Nodi lymphatici lumbales leitet. Zusammen mit den Lymphgefäßen verlaufen die Vasa ovarica entlang der V. cava inferior und Pars abdominalis aortae.
- Die nervale Versorgung erfolgt über den Plexus ovaricus und den Plexus hypogastricus. Diese enthalten sowohl sympathische, als auch parasympathische Fasern.⁵

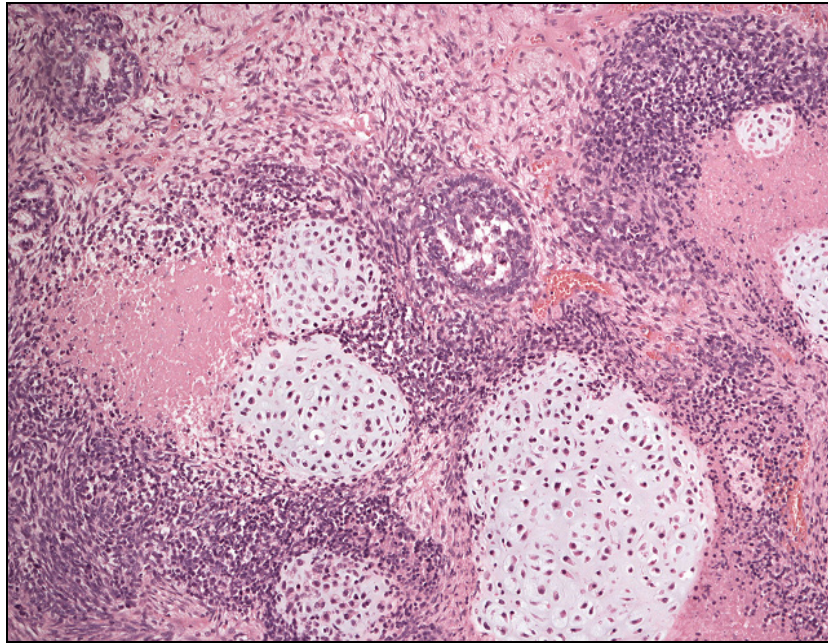
⁴ A. Waldeyer, A. Mayet: Anatomie des Menschen. Band 1. 1993. S.374-375

⁵ A. Waldeyer, A. Mayet: Anatomie des Menschen. Band 1. 1993. S.320-321, S.374-375

1.1.3. Pathologie

Wie der Name schon sagt, besteht diese Geschwulst aus einer karzinomatösen und einer sarkomatösen Komponente. Der Tumor kann histologisch in eine homologe und heterologe Form gegliedert werden, wobei die homologe Form aus Anteilen des Müllerschen Systems bzw. aus endometrioidem Stroma, fibrösem Gewebe und glatter Muskulatur besteht. Die heterologe Form hingegen besteht zusätzlich aus Knochen, Knorpel, Fett und Skelettmuskulatur.

Abb.2 : Der maligne Müllersche Misch tumor mit sichtbaren epithelialen und sarkomatösen Anteilen. ⁶



Makroskopisch weist die Geschwulst eines MMMT im Durchschnitt ca. 9cm Durchmesser, eine höckerige und seröse Oberfläche mit prominenten Gefäßen und fokalen Einblutungen auf. Im Querschnitt sind gelbe bis braune, fibröse Verknotungen

⁶ Das Präparat ist aus dem Archiv der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz

mit Einblutungen und Nekrosen sichtbar. Die Zysten sind variabel gestaltet. Sie enthalten jedoch häufig polypoide Wucherungen und sind mit blutiger Flüssigkeit ausgefüllt.⁷

Abb. 3: Abbildung eines Karzinoidesarkoms des Ovars.⁸



Mikroskopisch bestehen die sarkomatösen Anteile hauptsächlich aus hyperzellulären Platten, die sich wiederum aus kleinen hyperchromatischen, runden bis spindelförmigen Zellen mit hoher Mitoserate zusammensetzen.

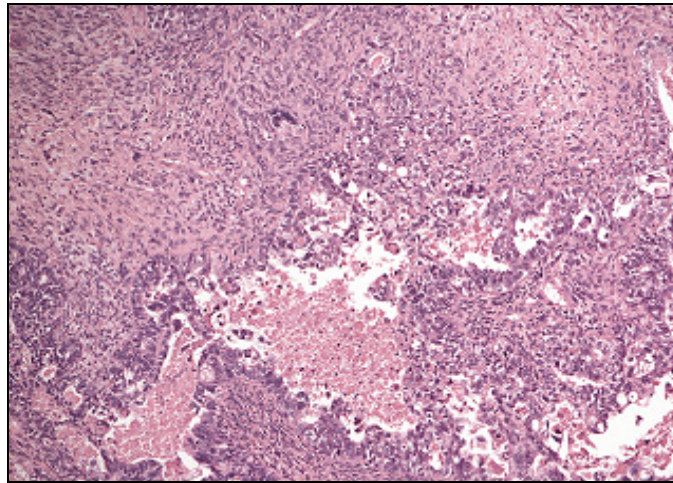
Das histologische Grading des Tumors wird durch die Tumorarchitektur, Kernpleomorphie und Mitoserate, bestimmt. Wobei der niedrige Differenzierungsgrad mit einer schlechten Prognose korreliert.

Bei der homologen Form ist ein hochgradiges seröses Karzinom vorhanden, wobei das Stroma aus kleinen niedrigdifferenzierten Zellen besteht (Abb.4).

⁷ Gynecologic Oncology. Vol.2. 61. S.971-981

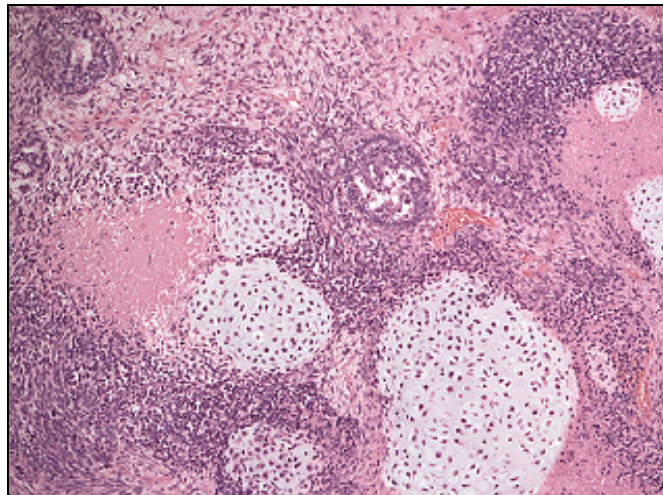
⁸ Das Präparat ist aus dem Archiv der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz

Abb. 4: Homologer Typ des Karzinoms.⁹



Bei der heterologen Form ist eine Insel aus malignen Knorpelzellen sichtbar. (Abb 5)
Das Karzinom lässt sich in einen homologen und einen heterologen Subtypen unterteilen. In mehreren Studien wurde bewiesen, dass die Überlebensrate von der Art des Subtypen unabhängig ist.¹⁰

Abb. 5: Heterologer Typ des Karzinoms¹¹



⁹ Das Präparat ist aus dem Archiv der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz

¹⁰ Carcinosarkoma of the Ovary: incidence, prognosis, treatment and survival of patients.1995 Oct. 6(8):S.755-8

¹¹ Das Präparat ist aus dem Archiv der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz

Die **Risikofaktoren** der Entstehung dieser hochmalignen Geschwulst sind bis dato nicht genau definiert.

Zu den wahrscheinlichsten Risikofaktoren zählen:

- Hohes Alter bzw. postmenopausaler Lebensabschnitt
- Reproduktionsrate bzw. hohe Ovulationsanzahl
- Nulliparität
- Langer Östrogenstimulus bzw. frühe Menarche und späte Menopause

1.2. Klinik

Das Kollektiv der Karzin Sarkome setzt sich zum größten Teil aus postmenopausalen Patientinnen im Alter zwischen 45 und 70 Jahren zusammen. Diese Erkrankung äußert sich hauptsächlich mit folgender, oft unspezifischer Symptomatik:

- Aszites infolge Peritonealkarzinose, der zu Gewichtszunahme führen kann.
- Ungewollte Gewichtsabnahme bzw. Kachexie, bedingt durch den gesteigerten Metabolismus im Rahmen der Tumorerkrankung.
- Unterbauch- und/oder Oberbauchbeschwerden durch die Peritonealkarzinose
- Zunahme des Bauchumfanges durch Aszites und /oder die Ausbildung von Tumormasse
- Harnstau infolge der Raumforderung, welche wiederum Dysurie und/oder Harnwegsinfekte verursachen kann.
- Anstieg der Tumormarker (CA-125)
- Palpabler Tumor im Unterbauch, sowie seltenst tastbare vergrößerte inguinale Lymphknoten.

Diese Symptome treten meist nicht gleichzeitig auf und sind vor allem am Krankheitsbeginn unspezifisch ausgeprägt. Es sind auch inzidentelle Fälle bekannt, bei denen die Patientinnen gar keine Beschwerden aufwiesen und bei dem eindeutige klinische Hinweise fehlen.

Diese aufgezählten Symptome treten meist erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf, was leider dazu führt, dass es sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist um ein fortgeschrittenes Tumorstadium (FIGO III & IV) handelt. Wegen ineffektiver Screeningmethoden und unspezifischer Symptomatik ist es sehr schwierig diese Erkrankung im Frühstadium (FIGO I & II) zu erkennen und somit rechtzeitig zu behandeln. Die Verdachtsdiagnose kann nur durch einen operativen Eingriff mit histologischer Diagnosesicherung abgeklärt werden. Einzelne gängige Untersuchungsmethoden, wie die gynäkologische Tastuntersuchung, die Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung der Tumormarker, haben in Bezug auf die definitive Diagnosestellung keine eindeutige Aussagekraft. Somit kommt der

Erforschung möglicher gut reproduzierbarer Entdeckungsverfahren, wie auch der Ermittlung neuer Tumormarker, große Bedeutung zu. Malignomverdächtig sind in jedem Fall Befunde wie schnell wachsende, unverschiebbliche Geschwülste, Aszites, sowie ein gemischt zystisch-solider Tumor im Ultraschall.

Die Überlebensrate ist laut Literatur abhängig vom Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wobei die meisten Patientinnen weniger als 16 Monate nach Diagnosestellung überleben.

1.3. Tumorausbreitung

Die Metastasierungsweise dieser hochmalignen Erkrankung ist noch nicht sicher geklärt. Im Allgemeinen bestehen 3 Wege der Metastasierung: kavitär (in die Bauchhöhle), lymphogen und hämatogen.

1.3.1. Kavitäre Metastasierung:

Die Tumorzellen lösen sich primär von der Geschwulst ab. Dann sammeln sie sich im Cavum Douglasii und beginnen anschließend, die Nachbarorgane zu besiedeln. Neben dem Peritoneum parietale des kleinen Beckens setzen sich die Tumorzellen gleichzeitig auch am Peritoneum viszerale des Uterus und Rektums an. Die abgeschilfert Karzinomzellen werden mittels Peritonealflüssigkeit in die Abdominalhöhle weitergeleitet. Dort siedeln sie sich am Peritoneum parietale und viszerale an. Die Tumorzellen werden durch den negativen hydrostatischen Druck nach cranial befördert. Dadurch werden auch die Leber und das Omentum majus besiedelt, sowie diaphragmale Lymphgefäße verlegt. Folglich wird deren Lymphabstrom blockiert, was zur Entstehung von Aszites führt.

1.3.2. Lymphogen:

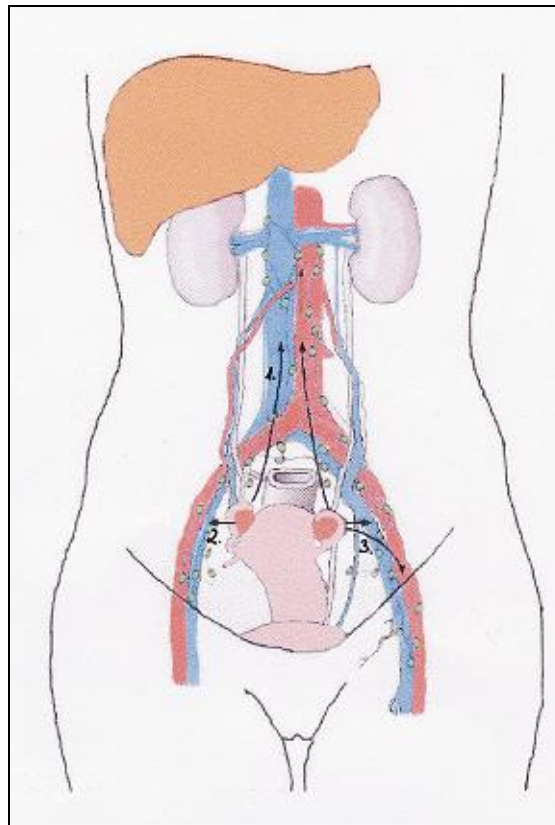
Im Hilum ovarii befindet sich ein subovarieller Plexus. Dabei handelt es sich um einen Lymphgefäßplexus, der von zahlreichen kleinen abführenden Lymphgefäßen aus dem Ovar gebildet wird. Von diesem Plexus aus nehmen drei verschiedene Routen der Lymphabstrombahn ihren Ausgang:

- 1.) 6-8 Lymphgefäße gehen aus dem subovariellen Plexus hervor, begleiten die ovariellen Blutgefäße und münden in die paraaortalen Lymphknoten zwischen Aortenbifurkation und Diaphragma.
- 2.) Vom subovariellen Plexus aus ziehen weitere Lymphgefäße über das Ligamentum latum zu den obturatorischen Lymphknoten. Über eine Reihe von anastomosierenden Lymphgefäßen werden diese Noduli lymphatici mit den externen, medialen und lateralen iliacalen Lymphonodi verknüpft.

3.) Die dritte Route folgt den Ligamenta rotunda in Richtung der inguinalen und externen iliacaen Lymphknoten.

Durch diese drei Routen sind alle retroperitonealen Noduli lymphatici bis zur Aortenbifurkation miteinander vernetzt.

Abb.6: Kavitäre (1.), lymphogene (2.) und hämatogene (3.) Ausbreitung des Karzinoms des Ovars¹²



1.3.3. Hämatogen:

Durch den weiteren Lymphabfluss in die Cisterna chyli und den Ductus thoracicus in den Confluens Pirogoff gelangen die Tumorzellen in den Blutkreislauf.¹³

¹² Selbstgemachtes Foto

¹³ H.-G. Meerpohl, A. Pfeleiderer, Chr. Z. Profous: Das Ovarialkarzinom. 1993. S.63-71

Auf diese Weise können sich die Tumorzellen intraabdominal und/oder retroperitoneal ausbreiten. Zusätzlich existiert bei Sarkomen generell ein wichtiger hämatogener Ausbreitungsweg. Dies beeinflusst die Behandlung der Erkrankung. Auch die Sinnhaftigkeit einer Lymphadenektomie im Rahmen einer operativen Tumorentfernung ist noch ungeklärt obwohl sie von den meisten Autoren empfohlen wird.

1.4. Das TNM- und FIGO- System

Die Stadieneinteilung der Tumorausbreitung folgt dem TNM – System der UICC (Union International Contre Cancer) bzw. nach dem FIGO – System (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), die sich weitgehend entsprechen.

Tab.1: Das TNM- und FIGO - System

TNM	FIGO	Befundsituation
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und

.		maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
T3 und/ oder N1,2	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopischen Nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2cm
T3c und/ oder N1,2	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausschließl. Peritonealmetastasen)
NX		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen

¹⁴

Die Behandlungsmöglichkeiten des MMMT sind eingeschränkt, da diese hochmaligne Erkrankung häufig im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und schnell metastasiert. Die grundlegenden Möglichkeiten der Behandlung setzen sich aus der operativen Therapie und Chemotherapie zusammen.

¹⁴ Petru, Jonat, Fink, Köchl: Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005. S.90

1.5. Therapie

1.5. 1. Operative Therapie

Diese richtet sich nach dem Tumorstadium bei Diagnosestellung.

Tab.2: Operative Therapie in Abhängigkeit vom FIGO-Tumorstadium

FIGO – Stadium: Ia G1 (G2)

- Operatives Staging per Abdominallängsschnitt mit Gewinnung von Aszites bzw. einer Peritonealzytologie.
Anmerkung: Peritonealzytologie: Einbringen von etwa 50ml NaCl in den Douglas-Raum, parakolisch und im Bereich der Zwerchfellkuppen,
Die peritoneale Flüssigkeit wird anschließend zytologisch untersucht.
- Einseitige Adnexektomie (USO) + zumindest Biopsie des kontralateralen Ovars
Anmerkung: systematische Exploration des Abdomens und Retroperitoneums (Inspektion und Palpation)
- Multiple Peritonealbiopsien + infrakolische Omentektomie (OM)
Anmerkung: Intraoperativer Schnellschnitt essenziell!
- Biopsie/Sampling der retroperitonealen Lymphknoten
Anmerkung: intraoperativer Schnellschnitt
- Allgemeine Anmerkungen:
 - Der Ovarialtumor sollte, wenn möglich intakt und ohne intraoperative Ruptur aus der Bauchhöhle entfernt werden.
 - Bei primärer Laparoskopie möglichst in derselben Sitzung Umlagerung zur Laparotomie.
 - Fertilitätserhaltende Operation nur bei einseitigem Ovarialbefall und ansonsten negativem Staging prinzipiell möglich.

FIGO – Stadium: Ia (G2-)G3 bis FIGO IIIa

- Mediane Unterbauch- und Oberbauchlaparotomie
Anmerkung: intraoperativer Schnellschnitt

- Beidseitige Adnexektirpation
Anmerkung: Bei primärer Laparoskopie möglichst in derselben Sitzung Umlagerung zur Laparotomie
- Totale abdominelle Hysterektomie
Anmerkung: Nach ausgedehnten Operationen meist Notwendigkeit einer peri- und postoperativen Überwachung auf der Intensivstation. Deshalb sollte eine solche Operation an einem onkologischen Zentrum erfolgen.
- Omentektomie
Anmerkung: Peri- und postoperative Überwachung (siehe oben)
- Pelvine und paraaortale Lymphadenektomie
Anmerkung: Peri- und postoperative Überwachung (siehe oben)

FIGO – Stadium: IIb – IIc

- Totale abdominelle Hysterektomie + beidseitige Adnexektirpation + Omentektomie + pelvine Lymphadenektomie + paraaortale Lymphadenektomie
Anmerkung: intraoperativer Schnellschnitt
- Resektion von so viel Tumorgewebe wie möglich: Resektion des Blasenperitoneums, Douglas-Peritoneums, evtl. Dünn- bzw. Dickdarmteilresektion, Appendektomie, evtl. Ureterteilresektion mit Ureterneueinpflanzung, Blasenteilresektion, Deperitonealisierung des Zwerchfells und Ähnliches.
Anmerkung:
 - Bei primärer Laparoskopie Umlagerung zur Laparotomie
 - Darmresektion
 - Nach ausgedehnten Operationen meist Notwendigkeit einer peri- postoperativen Überwachung auf der Intensivstation
 - Deshalb sollte eine solche Operation an einem onkologischem Zentrum erfolgen

FIGO - Stadium: (IIc-)IV

- Evtl. initial lediglich Aszitespunktion

Anmerkung: Alternativ Radikaloperation wie im Stadium IIIb – IIIc beschrieben

- Bei Verdacht auf parenchymatöse Lebermetastasen Leberbiopsie (mittels Feinnadelbiopsie)

Anmerkung: Alternativ primäre neoadjuvante Chemotherapie über 3 (bis evtl.4) Zyklen mit der Möglichkeit einer In-vivo-Chemosensitivitätstestung (Beurteilung des klinischen Tumoransprechens auf diese Chemotherapie). Nach gutem Tumoransprechen auf die 3 (-4) Chemotherapiezyklen „Intervalloperation“ (Intervalldebulking). Anschließend meist 3 weitere Zyklen einer Chemotherapie.

- Bei Pleuraerguss Pleurapunktion zur zytologischen Sicherung eines Malignoms der Adnexe oder des Peritoneums.
- Anmerkung: Bei Verdacht auf parenchymatöse Lebermetastasen Leberbiopsie (mittels Feinnadelbiopsie) und eventuell nachfolgende neoadjuvante Chemotherapie

15

Komplikationen eines operativen Eingriffs

- Intraoperativ kann es zur Verletzung von Nachbarorganen wie z.B. Harnblase, Harnleiter oder Darm kommen.
- Folgende postoperative Komplikationen sind möglich:
 - Infektionen wie z.B. Wundinfektion oder Harnwegsinfektion (am häufigsten)
 - Thromboembolien wie z.B. tiefe Bein- und/oder Beckenvenenthrombose, Pulmonalembolie
 - Ileus und Subileus, bedingt durch Verwachsungen nach Darmresektion oder Anastomoseninsuffizienz
 - Nachblutungen
 - Fistelbildung
- Komplikationen einer Lymphadenektomie:
 - Es kann zu einem Rückstau der Lymphe kommen. Dies führt zum Lymphödem der unteren Extremitäten und/oder des Mons pubis. Ein Lymphödem kann bei

¹⁵ Petru,Jonat,Fink,Köchli: Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005. S.94

Chronifizierung in einer Elephantiasis münden. Dabei wandelt sich subcutanes Fettgewebe in Bindegewebe um. Auf dem Boden eines Lymphödems können gehäuft Erysipale entstehen.

Die Radikalität der Operation ist ein wichtiger Faktor, der sich in Form der postoperativ verbleibenden Resttumormasse ausdrückt. Dabei ist die Resttumorgröße in hohem Maße von dem zugrunde liegenden Tumorstadium abhängig.

1.5.2. Chemotherapie

Nach einer operativen Tumorentfernung erfolgt meist eine platinhaltige Chemotherapie.

Tab.3: Chemotherapieschemata bei gynäkologischen Sarkomen (Auswahl)¹⁶

Schema	Dosierung	Applikationsform	Tag	Intervall, Bemerkungen
Carboplatin	AUC = 5-6 (laut Calvert-Schema)	i.v.	1	alle 3 Wochen x 6
Paclitaxel	175 mg/m ²	i.v.	1	
Cisplatin	20 mg/m ² /Tag	i.v.	1-4	alle 3 Wochen
Ifosfamid	1,5 g/m ² (1 h-Infusion)	i.v.	1-4	
Ifosfamid	1,5 g/m ² (1 h-Infusion)	i.v.	1-5	
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	1	alle 3-4 Wochen
"VAC"				
Vincristin	1,5 mg/m ² (Maximale Einzeldosis 2 mg)	i.v.	1	
Actinomycin D	0,5 mg/m ² /Tag	i.v.	1-5	
Cyclophosphamid	300 mg/m ² /Tag	i.v.	1-5	alle 4 Wochen x 6-10 Zyklen
"CYVADIC"				
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i.v.	1	
Vincristin	1 mg/m ² /Tag	i.v.	1-5	
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	1	
Dacarbazin	200 mg/m ² /Tag	i.v.	1-5	alle 3-4 Wochen

¹⁶ Petru,Jonat,Fink,Köchli: Praxisbuch Gynäkologische Onkologie.2. Auflage. 2008

Cisplatin	20 mg/m ² /Tag	i.v.	1-5	alle 4 Wochen
Dacarbazin	200 mg/m ² /Tag	i.v.	1-5	
Epidoxorubicin	80 mg/m ²	i.v.	1	
Etoposid	100 mg/m ² /Tag	i.v.	1+2	alle 4 Wochen
Cisplatin	80 mg/m ²	i.v.	1	
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	1	
Cisplatin	100 mg/m ² /Tag	i.v.	1	alle 3-4 Wochen
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	1	

Kriterien für die Verabreichung einer Chemotherapie sind:

Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ (bzw. evtl. Leukozyten $> 3000/\text{mm}^3$)

Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$

Hämoglobin $\geq 8 \text{ mg\%}$ ($\geq 10\text{g}/100\text{ml}$)

Leberwerte: AST, ALT $\leq 2,5$ facher oberer Normalwert

Bilirubin $\leq 1,5$ facher oberer Normalwert

Kreatinin $\leq 1,2$ facher oberer Normalwert

Karnofsky Status ≥ 60

Fehlende Infektion

Alle angegebenen Werte müssen erfüllt sein, bevor eine Chemotherapie durchgeführt werden kann. Im Falle, dass die Kriterien nicht zufriedenstellend sind, werden supportive Maßnahmen eingesetzt.

Supportive Maßnahmen

Neutopenie: G-CSF

Hochgradige Thrombopenie: Thrombozytenkonzentrate

Anämie (Hb $<10\text{g/dl}$): Erythropoetin, bei nicht ansprechen Steigerung der Dosis auf das Doppelte für weitere 4 Wochen. Bei weiterem Versagen Umsteigen auf Erythrozytenkonzentrate.

Hyperbilirubinämie: Die Dosis der Chemotherapeutika muss reduziert werden.

Hoher Kreatininwert: Hydrierung und forcierte Diurese.

2. Fragestellung der vorliegenden Studie

Diese Arbeit war ein Versuch, auf folgende Fragen Antworten zu finden:

- Ist eine Lymphadenektomie im Rahmen der Behandlung dieser hochmalignen Erkrankung sinnvoll?

Wie ist das progressionsfreie- und auch das rezidivfreie Überleben im Vergleich zwischen Patientinnen mit einer Lymphadenektomie vs. Patientinnen ohne eine Lymphadenektomie?

- Lassen sich Prognosefaktoren für Karzin Sarkome identifizieren?

Um auf diese Fragen Antworten zu finden, haben wir uns mit folgenden potenziellen Einflussfaktoren beschäftigt:

Tab.4: Überblick über die klinischen Parameter, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden.

Parameter	N	%
FIGO-Stadium	26	100,0%
Differenzierungs Grad	26	100,0%
Homologer vs. Heterologer Typ	26	100,0%
PräoperativesHämoglobin	22	84,6%
Präoperative Thrombozyten	19	73,1%
Präoperatives LDH	17	65,4%
Darmresektion	26	100,0%
Karnofsky Index < 70 vs. ≥70	26	100,0%
Tastbefund des Tumors	26	100,0%
OP-Art	26	100,0%
Pelvine Lymphknoten	26	100,0%
Dünndarmbefall	26	100,0%
Dickdarmbefall	26	100,0%
Sigma-/Rectumbefall	26	100,0%
Resttumor	26	100,0%
Aszites	26	100,0%
Platinhaltige Chemotherapie	26	100,0%
Rezidiv	26	100,0%
Rezidivlokalisation	26	100,0%
Primäre Progression der Erkrankung	26	100,0%
Partus	25	96,2%

Jeder dieser einzelnen Einflussfaktoren wurde in Korrelation mit dem Status gestellt.

Die wesentlichen Fragestellungen, die zur Identifikation von Prognosefaktoren herangezogen wurden, waren:

- Einfluss des Alters auf die Überlebensrate bzw. progressionsfreie Überleben?
 - Korrelation zwischen dem aktuellen Krankheitsstatus und dem FIGO-Stadium?
 - Korrelation zwischen Krankheitsstatus und dem Differenzierungsgrad?
 - Anteil von Patientinnen mit befallenem Dickdarm, Dünndarm oder Sigma/Rectum in Zusammenhang mit dem Krankheitsstatus?
 - Anteil der Patientinnen mit einem Rezidiv sowie Art der Rezidivlokalisation?
 - Anteil der Patientinnen mit primärer Progression?
 - Rezidiv- und Progressionsrate nach operativer Behandlung in Beziehung zum aktuellen klinischen Krankheitsstatus?
-
- Aussagekraft und Wertigkeit des Tumormarkerverlaufes (CA 125) in der Nachsorge?

3. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden Daten aus Nachsorge - Krankengeschichten der betreffenden Patientinnen der Univ. Frauenklinik Graz in den letzten 25 Jahren analysiert. Insgesamt wurden 26 Patientinnen im Alter zwischen 42 und 91 Jahren mit dieser hochmalignen Erkrankung diagnostiziert. Alle Patientinnen wurden in den Jahren von 1986 bis 2001 am LKH – Graz behandelt. Deren klinische Charakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Wichtigste klinische Charakteristika der 26 Patientinnen mit einem primären Karzinoid Sarkom des Ovars

Charakteristika		Anzahl der Fälle	%
Operativer Eingriff	Radikal inkl. Lymphadenektomie	12	46
	Nicht radikal	14	54
Aszites intraoperativ	< 500 ml	9	35
	> 500 ml	9	35
	Keiner	8	31
Peritonealzytologie	Positiv	17	65
	Negativ	2	8
Adhäsionen mit Beckenwand	Ja	17	65
Darmbefall	Dünndarm	6	23
	Dickdarm	7	27
	Sigma/Rectum	13	50
Resttumor	0	18	69
	<1cm	1	4
	<2cm	2	8
	>2cm	5	19
Histologie des Sarkomanteils	Homologer Sarkomanteil	19	73
	Heterologer Sarkomanteil	7	27
Platinhaltige Chemotherapie	Ja	18	69
	Nein	8	31

Ziel dieser Arbeit war es sich mit dieser seltenen Erkrankung auseinanderzusetzen und möglichst viele aussagekräftige Daten für die weitere Bewertung und Analyse retrospektiv zu sammeln.

Insgesamt wurden bis zu 103 unterschiedliche Parameter, wie u.a. präoperatives Hämoglobin identifiziert und registriert. Dabei wurden teilweise die tatsächlichen Laborwerte vermerkt. In anderen Fällen, wie z.B. dem Ultraschall wurden verschiedene Erscheinungsbilder mittels Zahlencode zusammengefasst. Der aktuelle Krankheitsstatus wurde gesondert extrahiert. Die Bewertung der einzelnen Daten erfolgte nach folgendem Schema:

Tab.6: Aktueller Status

NED	Lebt tumorfrei (No evidence of disease)
AWD	Rezidiv, Tumor vorhanden (alive with disease)
DOD	Tod durch Erkrankung (Dead of disease)
Intercurrent death	Patientin interkurrent verstorben
NED, Lost in follow up	Patientin im Verlauf verloren

Tab.7: Sonographie Befunde der Adnexe

Nicht darstellbar
Zystisch – einkammerig
Zystisch – papillär, unregelmässige Wandstruktur
Zystisch – solid
Solid
Zystisch – mehrkammerig
o.B.

Tab.8: Gynäkologischer Palpationsbefund

Kein Tumor tastbar
Verdacht auf Uterus myomatosus, Zyst.ov. – insuspekt
Verdacht auf Ovarialkarzinom
Maligner extragenitaler Tumor/Mal. Tumor im Unterbauch

Tab.9: Ultraschall – Aszites präoperativ

Keiner
Gering
Vorhanden, keine Punktion
Punktionsbedürftig

Tab.10: Thorax – Röntgen

o.B., altersentsprechend
Pleuraerguss
Metastasen
Anderes (Atelektasen, Infiltrat)
Rundherd, nicht als Metastase bestätigt

Tab.11: Zystoskopie

Keine Zystoskopie
o.B.
Geringe Abnormalität, keine klinische Relevanz
(Polyp, squamöse Metaplasie, Trabekelblase, Zystitis);
Kompression von außen
Infiltration, intraoperativ nicht bestätigt
Infiltration, durch Histologie bestätigt
Non poss. (Urethralstenose, tot. Inkontinenz)
Maligner Blasentumor

Tab.12: Rektoskopie/Coloskopie

Keine Recto/Coloskopie
o.B.
Geringe Abnormalität (Hämorrhoiden, Vorwölbung von außen,
Impressionen, Verlagerung, Proktitis, Divertikel)
Polyp (insuspekt)

Stenose durch Kompression von Außen (ohne Wandinfiltration)
 Wandinfiltration, Verdacht auf Infiltration, Wandstarre
 Zirkuläre Stenose, Verdacht auf prim. Neo recti,
 Kolon Karzinom
 Recto-Kolonoskopie non poss. (mangelnde Entleerung,
 Kreislaufkollaps)
 Kolonoskopie soweit beurteilbar (nicht bis Coecum), o.B.
 Nur Rectoskopie o.B.
 Keine Recto-Kolonoskopie
 Kolonoskopie: geringe Abnormalität, soweit beurteilbar, o.B.
 Polyp insusp., sonst soweit beurteilbar, o.B.
 Kompression von Außen, Kolonoskopie soweit beurteilbar, o.B.
 Kompression des Rectums, Nur Rectoskopie
 Polyp insuspekt, Nur Rectoskopie
 Zirkuläre Stenose, inkomplette übrige Kolonoskopie

Tab.13: OP – Arten

Probatoria /explor. Lap.
 USO
 USO + OM
 BSO
 BSO + OM
 TAH + USO
 TAH + BSO
 TAH + BSO + OM
 TAH + BSO + OM + PLA
 TAH + BSO + OM + PLA + PALA
 TAH + BSO + OM + PLA + PALA + AE
 TAH + BSO + OM + AE
 VH + BSO
 Autopsie

Myomextirpation
Aszites- /Pleurapunktion/Skalenusbiopsie/Feinnadelpunktion
LSK (diagn. + Zyto)
Transvaginale Zystenpunktion
TAH + BSO + AE
TAH + USO + Keilexzision
OM
TAH + USO + OM
Lapsk. Zystenbalgausschälung
Lapsk. Adnexextirpation einseitig
Lapsk. Adnexextirpation bds.
Lapsk. Adnexextirpation bds. + lapsk. Assist. Hysterektomie

*USO = Einseitige Salpingoophorektomie
TAH = Totale abdominelle Hysterektomie
BSO = Bilaterale Adnexextirpation
OMT = Omentektomie

Auf diese Weise wurden die einzelnen Eingriffe numerisch bewertet und in die Analyse einbezogen.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der SPSS Software ausgeführt. Weiters wurden Kreuztabellen verwendet.

Durch die Kaplan – Meier – Überlebensanalyse erfolgte die Berechnung von Überlebensdaten. Die Signifikanz wurde mittels Log-rank Test ermittelt.

4. Ergebnisse der vorliegenden Studie

Das Kollektiv für die Studie wurde von 26 Patientinnen mit Karzin Sarkom des Ovars gebildet. Die Charakteristika der Patientinnen sind in der Tabelle 1 dargestellt.

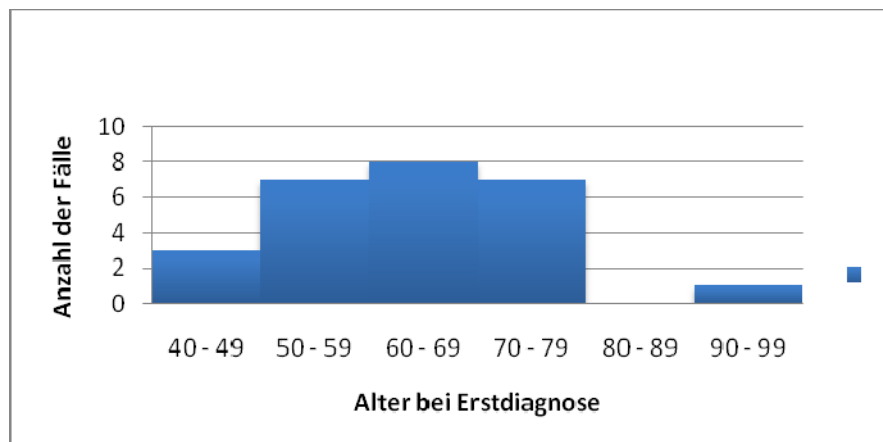
Tab.14: Charakteristika der 26 Patientinnen mit primärem Karzin Sarkom des Ovars.

Anzahl der Patientinnen	N = 26	%
FIGO Stadium	Ib = 1	3,8
	Ic = 2	7,7
	IIb = 1	3,8
	IIIa = 3	1,5
	IIIb = 1	3,8
	IIIc = 18	69,2
Diff. Grad	G1 = 1	3,8
	G2 = 2	7,7
	G3 = 19	73,0
	G3-G4 = 1	3,8

Der MMT wurde meist im postmenopausalen Alter diagnostiziert. Das Alter der Patientinnen lag zwischen dem 42. und 91. Lebensjahr.

4.1.Überlebensanalyse

Abb.7: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei den 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars

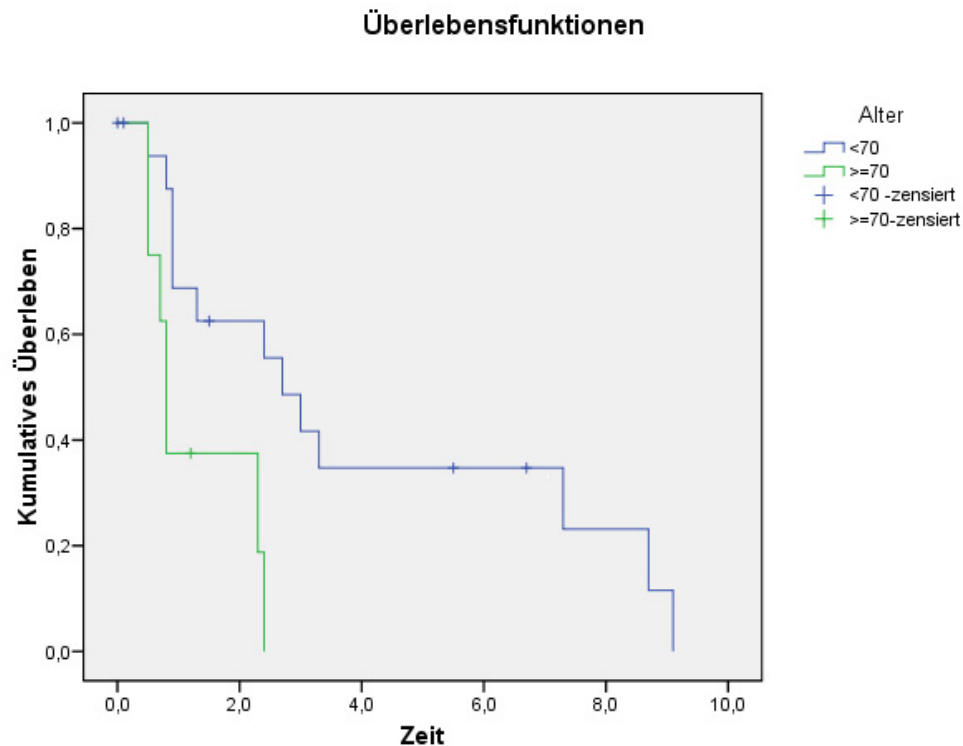


Das mediane Alter der Patientinnen beträgt 63,7 Jahre. Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir nachweisen, dass das Gesamtüberleben vom Alter der Patientin abhängig ist. Zwei Patientinnenkollektive wurden gesondert bewertet: Gruppe 1 unter 70 Jahre; Gruppe 2 über oder gleich 70 Jahre.

- ⊕ Patientinnen mit einem Alter < 70 Jahren wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34% auf. Patientinnen mit dem Alter von ≥ 70 Jahren hatten eine Überlebensrate von 0.

Tab.15: 5-Jahres-Überlebensrate der 26 Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars < 70 Jahren vs. ≥ 70 Jahre.

	Chi-Quadrat Test nach Pearson	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	7,116	1	0,008



Der Log Rank (Mantel-Cox) Test zeigte eine statistische Signifikanz von $p = 0,008$.

Die < 70 - jährigen Patientinnen lebten im Durchschnitt 2,7 Jahre. Demgegenüber lebten die ≥ 70 - jährige Patientinnen 0,8 Jahre. Das mediane Gesamtüberleben betrug 2,3 Jahre.

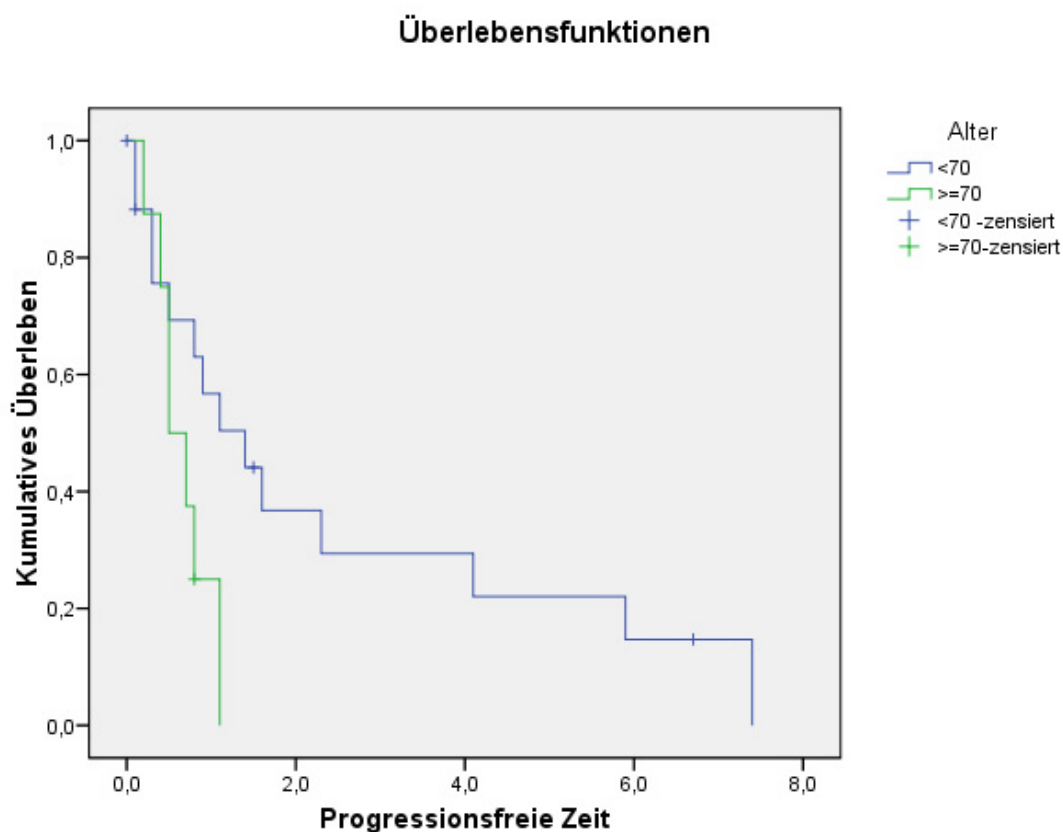
Tab.16: Das mediane Überleben der 26 Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars

Alter	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	UntereGrenze	Obere Grenze
<70	2,7	0,553	1,617	3,783
≥ 70	0,8	0,068	0,666	0,934
Gesamt	2,3	0,815	0,703	3,897

- ✚ Für das **progressionsfreie Überleben** zeigte sich lediglich ein statistischer Trend zugunsten der jüngeren Patientinnen (s.u.). Die **progressionsfreie Überlebensrate** betrug bei Frauen < 70 Lebensjahren 22% und bei Patientinnen ≥ 70 Jahren 0.

Tab.17: Progressionsfreies Überleben bei den 26 Patientinnen mit Karzinom des Ovars < 70 Jahren vs ≥ 70 Jahren.

	Chi-Quadrat Test nach Pearson	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	3,352	1	0,067



Der Log Rank (Mantel-Cox) Test zeigte eine statistische Signifikanz von 0,067.

Die < 70- jährige Patientinnen überlebten im Durchschnitt 1,4 Jahre progressionfrei. Im Gegensatz zu den < 70- jährige Patientinnen lebten die ≥ 70- jährigen Patientinnen 0,5 Jahre progressionfrei . Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 0,9 Jahre.

Tab.18: Das mediane progressionsfreie Überleben der 26 Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars

Alter	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze	UntereGrenze	Obere Grenze
<70	1,400	0,493	0,434	2,366
≥70	0,500	0,141	0,223	0,777
Gesamt	0,900	0,186	0,536	1,264

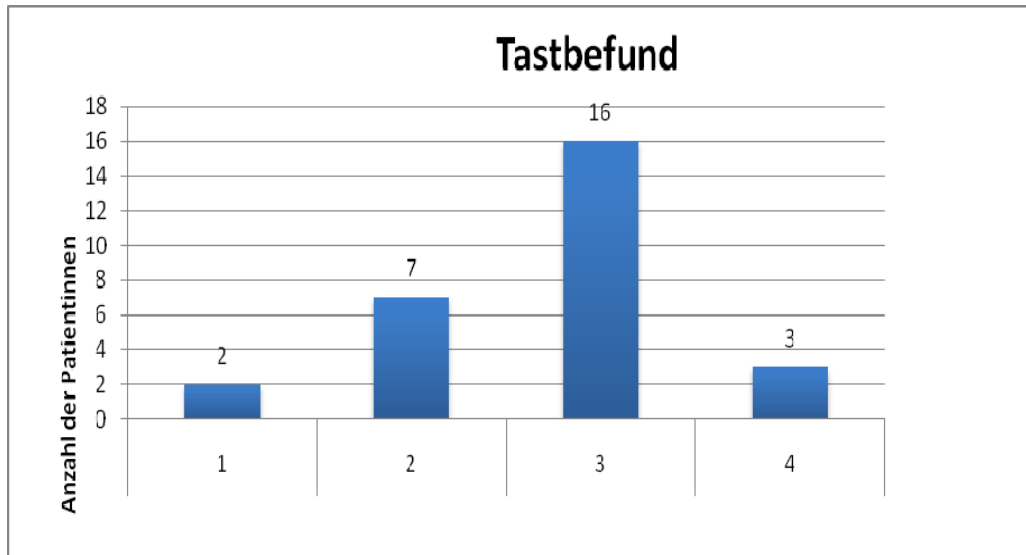
Zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung gaben die Patientinnen folgende Beschwerden an (in der Häufigkeit der Angaben geordnet):

- „Druckgefühl im Unterbauch“
- „Starke vaginale Blutungen“
- „Ziehender Schmerz im Unterbauch“
- „Nachtschweiß“
- „Appetitlosigkeit“
- „Gewichtszunahme“
- „Zunahme des Bauchumfanges“
- „Druckschmerz im Unterbauch und Abwehrspannung“
- „Gewichtsverlust ohne Schmerzen“
- „Völlegefühl im Bauch, zunehmendes Senkungsgefühl vaginal“
- „Akute starke abdominelle Schmerzen, (bedingt durch Stieldrehung)“
- „Häufiger Harndrang und ziehende Unterbauchschmerzen“

Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgten die gynäkologische Tastuntersuchung, eine Ultraschalluntersuchung, sowie die Bestimmung der Laborwerte und der Tumormarker.

Bei der Tastuntersuchung wiesen 61,5 % der Patientinnen einen auf Ovarialkarzinom suspekten Tastbefund auf.

Abb.8: Tastbefund bei 26 Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars



1 = kein tastbarer Tumor; 2 = Uterus myomatosus, Zyst.ov. - insuspekt; 3 = susp. Ovarialkarzinom; 4 = maligner extragenitaler Tumor / Mal. Tumor im Unterbauch

Bei der Ultraschalluntersuchung handelte es sich bei **39 %** der Patientinnen um einen **zystisch-soliden Tumor** und bei 15 % um einen zystisch-papillären Tumor mit unregelmäßiger Wandstruktur.

4.2. Laborwertanalyse

Die Laborwerte wurden mit Hilfe von Kreuztabellen und dem Chi- Quadrat-Test statistisch bewertet.

4.2.1. Präoperatives LDH

Für den präoperativen LDH-Wert ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Patientinnen mit einem präoperativen **LDH-Wert ≥ 200 U/L wiesen eine signifikant schlechtere Prognose** auf als jene mit einem LDH-Wert < 200 U/L.

Tab.19: Statistische Analyse der präoperativen LDH-Werte von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars.

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat Test nach Pearson	3,767	1	0,052

Kreuztabelle

			Status		Gesamt
			12,00	34,00	12,00
Präoperatives LDH	<200 U/L	Anzahl	2	2	4
			50,0%	50,0%	100,0%
	≥ 200 U/L	Anzahl	12	1	13
			92,3%	7,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	3	17
			82,4%	17,6%	100,0%

Im Patientenkollektiv mit Rezidiv/Progression oder Tod durch das Karzin Sarkom **wiesen über 92% einen LDH-Wert ≥ 200 U/L auf.**

4.2.2. Präoperatives Hämoglobin

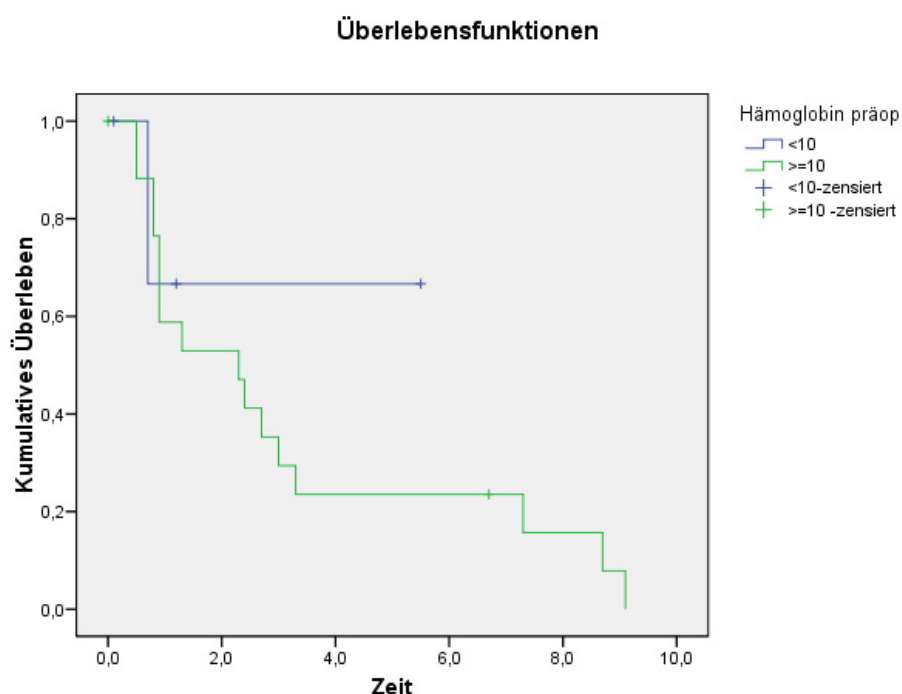
- Die Gesamtüberlebensrate der Patientinnen mit einem präoperativen Hämoglobinwert von ≥ 10 mg/dl betrug Median von 2,300.

Dieser Wert erwies sich durch Long Rank (Mantel-Cox) Test und Chi-Quadrat Test nach Person als nicht statistisch signifikant und dadurch nicht aussagekräftig.

Tab.20: Statistische Analyse vom präoperativen Hämoglobin und Gesamtüberleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkoms des Ovars.

	Chi-Quadrat Test nach Pearson	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,464	1	0,496

	Median			
Präoperatives Hämoglobin	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
< 10 mg%			Untere Grenze	Obere Grenze
< 10 mg%	2,300	1,029	0,283	4,317
≥ 10 mg%	2,300	1,041	0,259	4,341

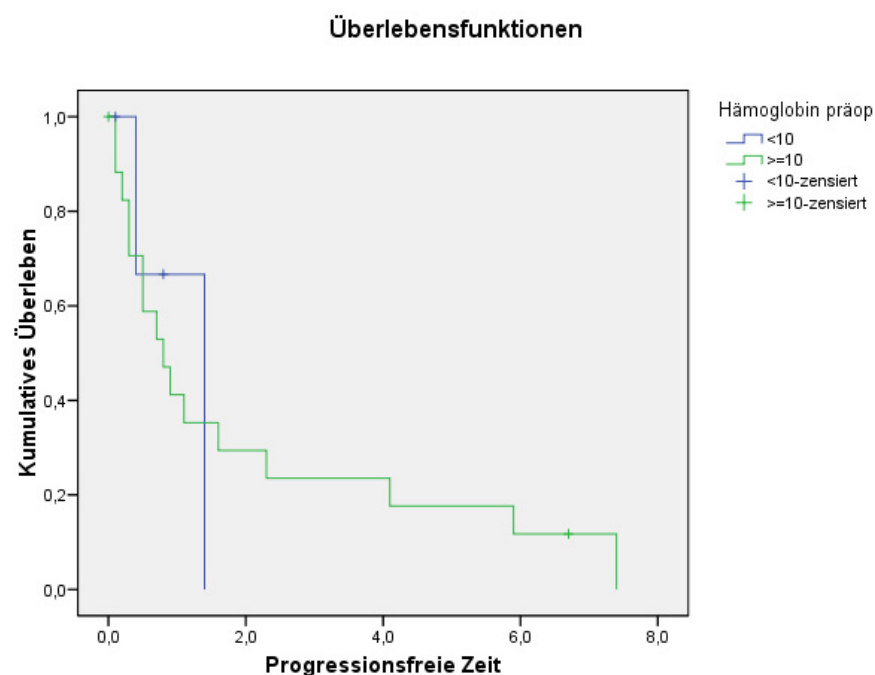


- Das progressionfreie Überleben war bei Patientinnen mit einem präoperativen Hämoglobinwert $< 10\text{mg\%}$ länger im Vergleich zu den Patientinnen mit präoperativen Hämoglobinwert $\geq 10\text{mg\%}$. Diese Konstellation erwies sich nach Long Rank (Mantel-Cox) Test und Chi-Quadrat Test nach Pearson als nicht statistisch signifikant.

Tab.21: Statistische Analyse des präoperativen Hämoglobins und dem progressionfreien Überleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkoms des Ovars.

	Chi-Quadrat Test nach Pearson	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,008	1	0,931

	Median			
Präoperatives Hämoglobin	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
$< 10 \text{ mg\%}$	1,400			
$\geq 10 \text{ mg\%}$	,800	0,274	0,262	1,338
Gesamt	,900	0,212	0,485	1,315



Der Hämoglobin Wert zeigte somit keinen Einfluss auf das Überleben.

Ein annähernd gleiches Ergebnis war auch für den präoperativen Thrombozytenwert zu ermitteln.

4.2.3. Präoperative Thrombozyten

Die Thrombozyten wurden mit einem Wert von <199 G/l und ≥ 200 G/l mit dem Status in Zusammenhang gesetzt.

Tab.22: Statistische Analyse der präoperativen Thrombozyten von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,198	1	0,656

Kreuztabelle

			Status		Gesamt
			12,00	34,00	12,00
Präoperative Thrombozyten	<199 G/l	Anzahl	1	0	1
			100,0%	0%	100,0%
	≥ 200 G/l	Anzahl	15	3	18
			83,3%	16,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	16	3	19
			84,2%	15,8%	100,0%

Diese Ergebnisse waren ebenfalls **nicht statistisch signifikant**.

Die restlichen Laborwerte wie Ferritin, Hämatokrit, AT III, Albumin, Proteine, BSG 1.,BSG 2.,Quick (PZ), Fibrinogen, Thrombinzeit, CA-125, CEA, TPA, HPLAP, TNF, IL2R, T8/CD8, MCA und PHI, wurden auch bezüglich ihres prognostisches Einflusses auf das Überleben untersucht. Nachdem die Patientenakten teilweise unvollständig waren, war keine sinnvolle statistische Analyse möglich.

4.3. Das FIGO Stadium

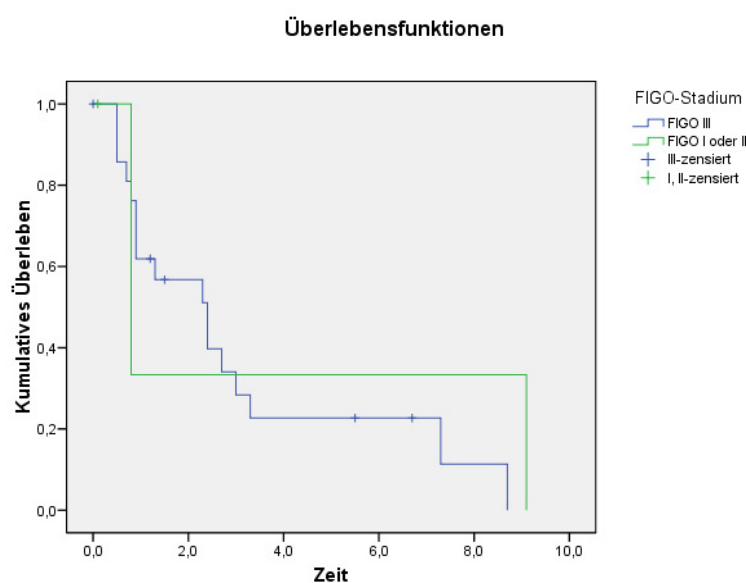
Wie in den vorangehenden Analysen, war auch diese nicht statistisch aussagekräftig. In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse ersichtlich

Das Gesamtüberleben

Tab.23: Statistische Analyse des FIGO Stadiums und des Gesamtüberleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars.

	Chi-Quadrat Test nach Pearson	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,294	1	0,587

FIGO-Stadium	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
III	2,400	0,725	0,979	3,821
I und II	0,800			
Gesamt	2,300	0,815	0,703	3,897



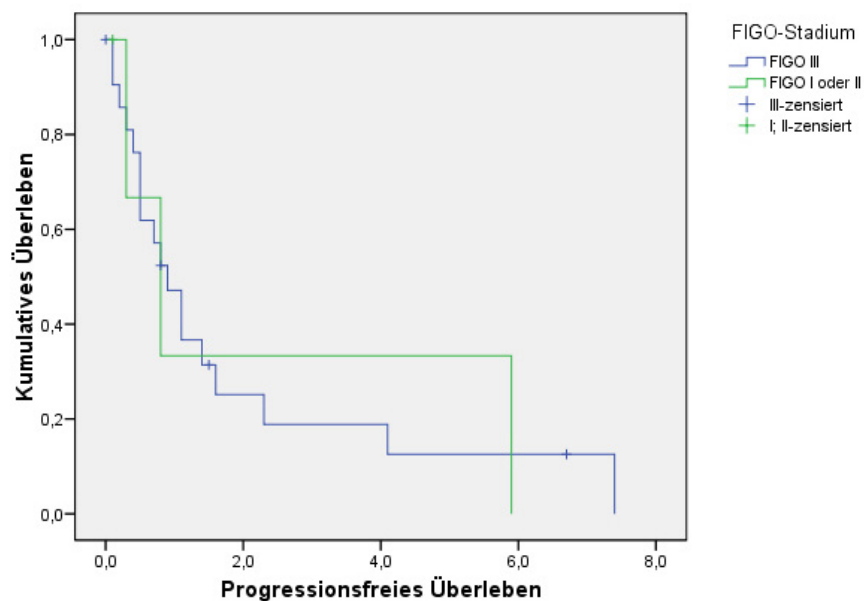
Das Progressionsfreie Überleben

Tab.24: Statistische Analyse des FIGO Stadiums und des progressionsfreien Überleben bei 26 Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars.

	Chi-Quadrat Test nach Pearson	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0,000	1	0,982

FIGO-Stadium	Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
III	0,900	0,215	0,479	1,321
I und II	0,800	0,408	0,000	1,600
Gesamt	0,900	0,186	0,536	1,264

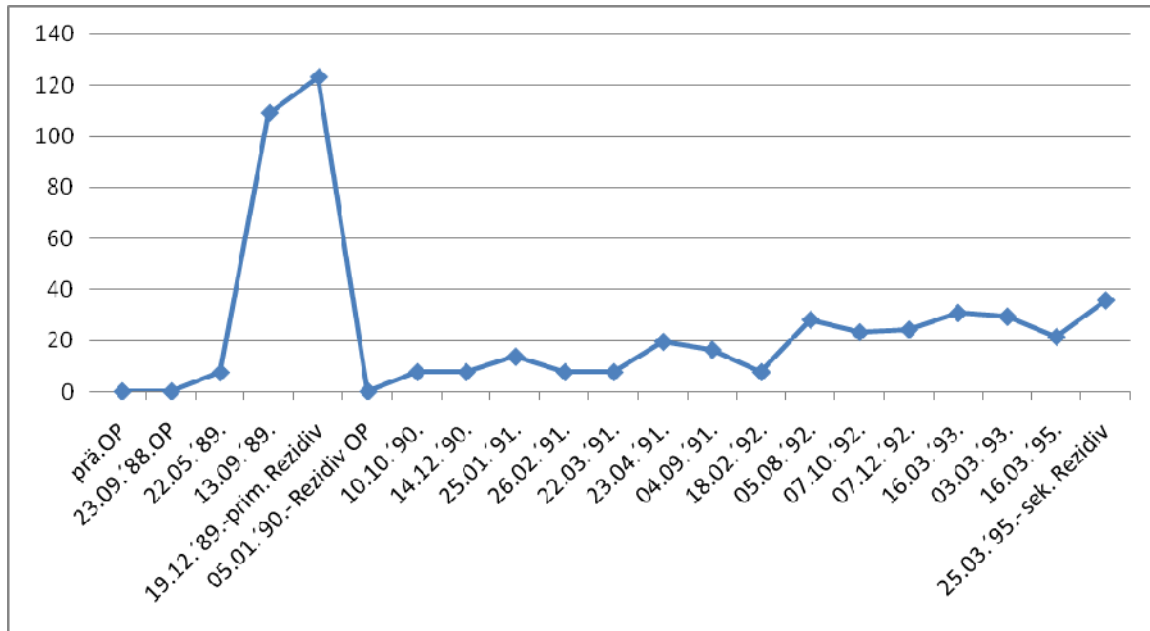
Überlebensfunktionen



4.4. Tumormarkerverläufe

Der Verlauf der Werte des Tumormarkers CA-125 war nur bei 17 Patientinnen dokumentiert. Abb. 12 zeigt exemplarisch einen Tumormarkerverlauf bei einer Patientin mit MMMT.

Abb.9: CA-125 Werte im Verlauf der Erkrankung bei einer Patientin mit einem Karzin Sarkom des Ovars



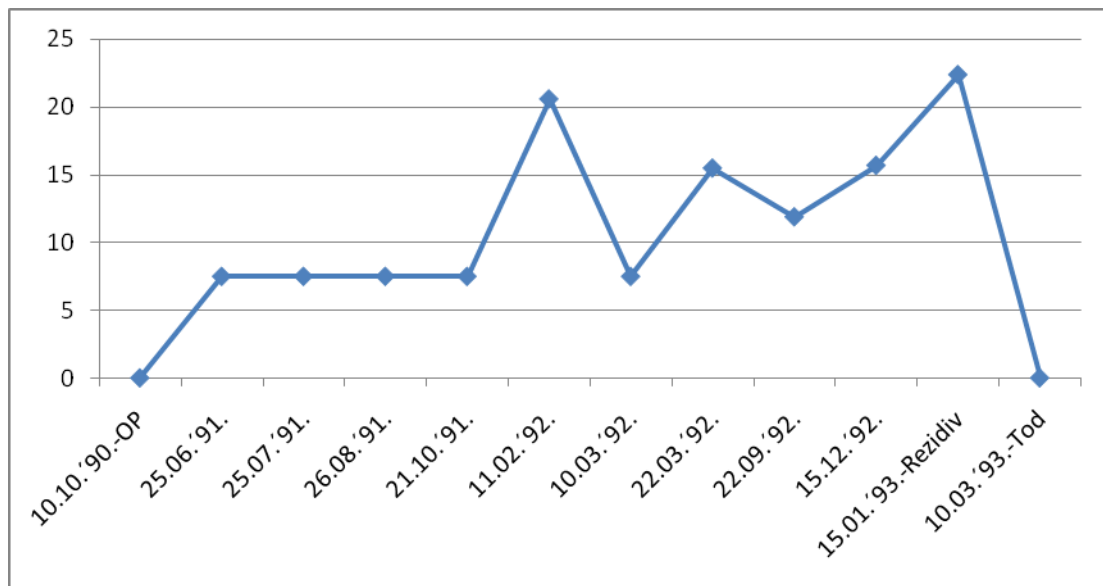
Im dargestellten Diagramm ist die Veränderung der Werte des Tumormarkers CA-125 ersichtlich. Zuerst waren die präoperativen Werte sehr hoch. Kurz nach dem operativen Eingriff sanken die CA-125-Werte und näherten sich dem Nullwert. In der Nachsorgephase stiegen die Werte wieder an, als Zeichen eines primären Rezidivs. Kurz nach der operativen Entfernung des paraaortalen Rezidivs sanken die Werte wieder. Dieser Fall ist der einzige mit einem Rezidiv in die paraaortale Lymphknoten bzw. mit einer nachgewiesenen sekundären lymphogenen Metastasierung. In den restlichen Fällen waren die Rezidive hauptsächlich im Becken, Leber und/oder Peritoneum lokalisiert. Das Beckenrezidiv ist ein Zeichen eines lokoregionären Rezidivs. Lebermetastasen sind Zeichen einer hämatogenen Metastasierung und die Peritonealkarzinose ist ein Zeichen

für eine kavitäre Metastasierung. Die Analyse einzelner Fälle zeigte folgende Ergebnisse:

- Diese Tumoraart metastasiert vorwiegend in das Becken, das Peritoneum und die Leber.
- CA-125 Werte bis zu 1600 U/ml wurden beobachtet.

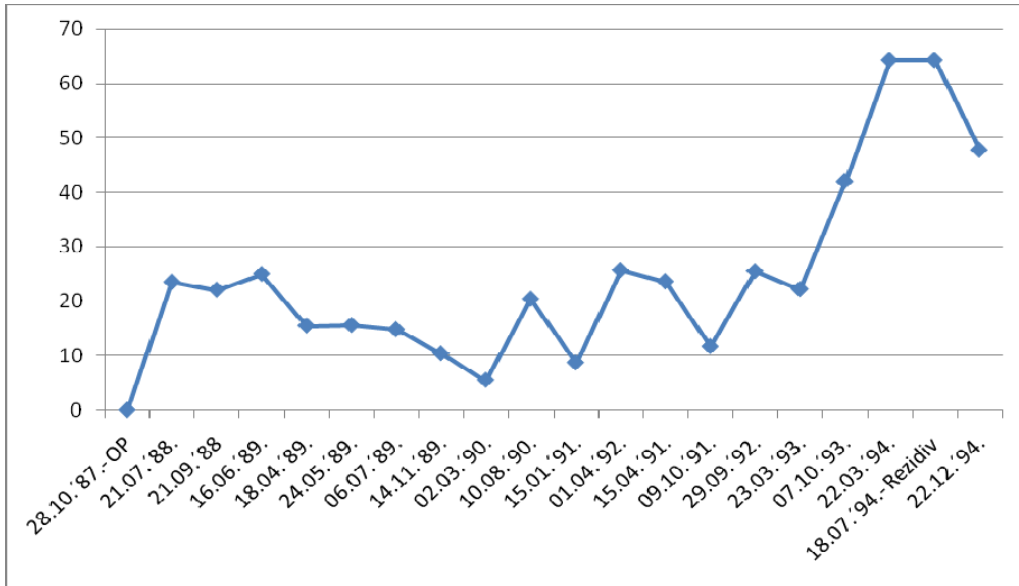
Folgend ein Beispiel für eine hämatogene Metastasierung:

✚ **Abb.10:** CA-125 Werte beim Fall einer Patientin mit hämatogener Metastasierung



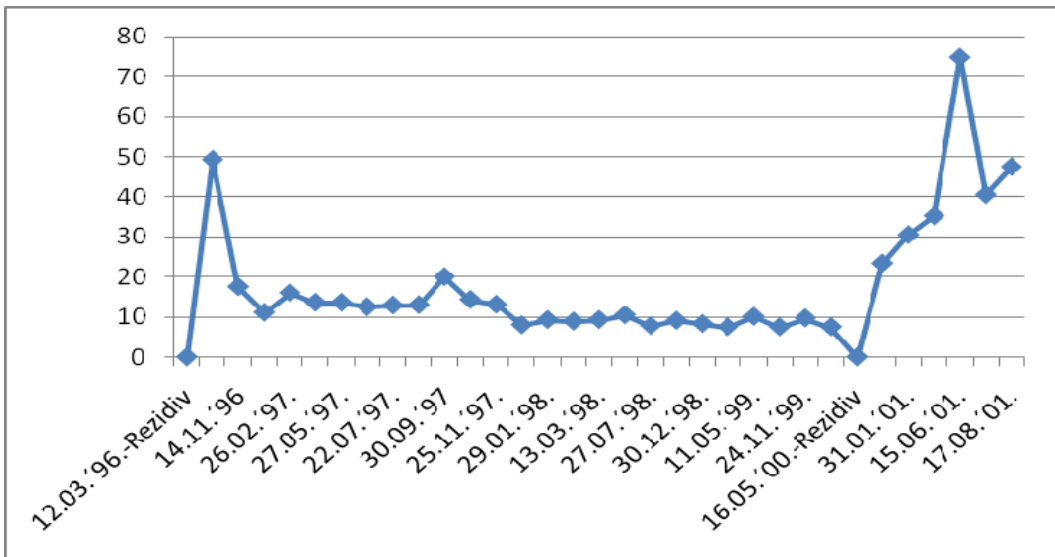
Der CA-125 Wert schwankt und auch zum Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs im Becken ist er negativ.

⊕ **Abb.11.:** CA-125 Wert im Verlauf der Erkrankung mit spätem Rezidiv



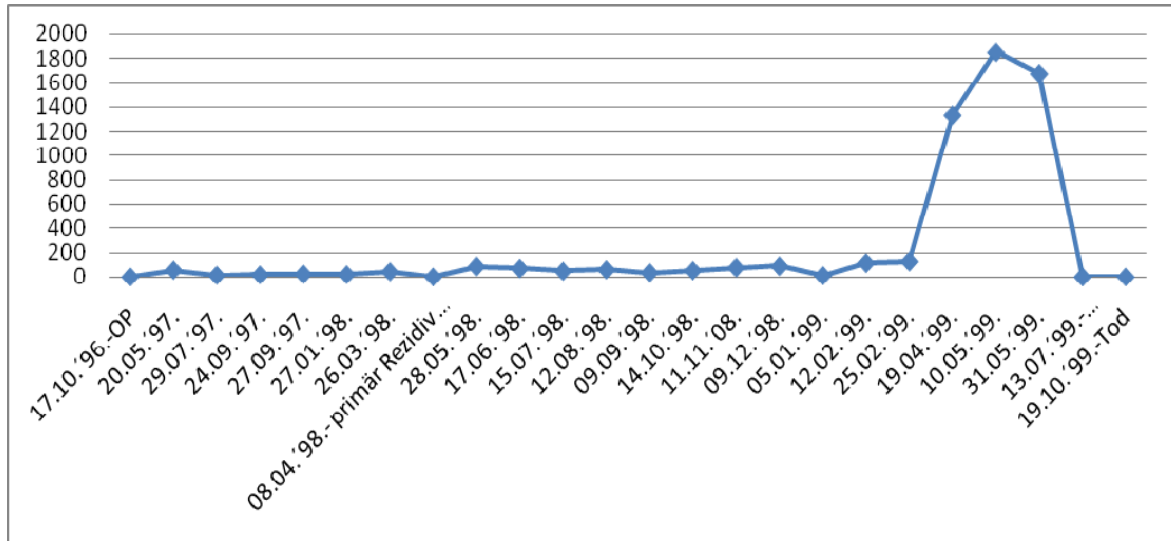
In diesem Fall ist der CA-125 Verlauf annähernd gleich wie beim vorherigen Fall. Der einzige Unterschied ist, dass in diesem Fall der CA-125 Wert 5 Monate vor dem Auftreten des Rezidivs im Becken bereits über die Norm erhöht war (CA-125 Wert= 42).

⊕ **Abb.12.:** CA-125-Wert im Verlauf der Erkrankung



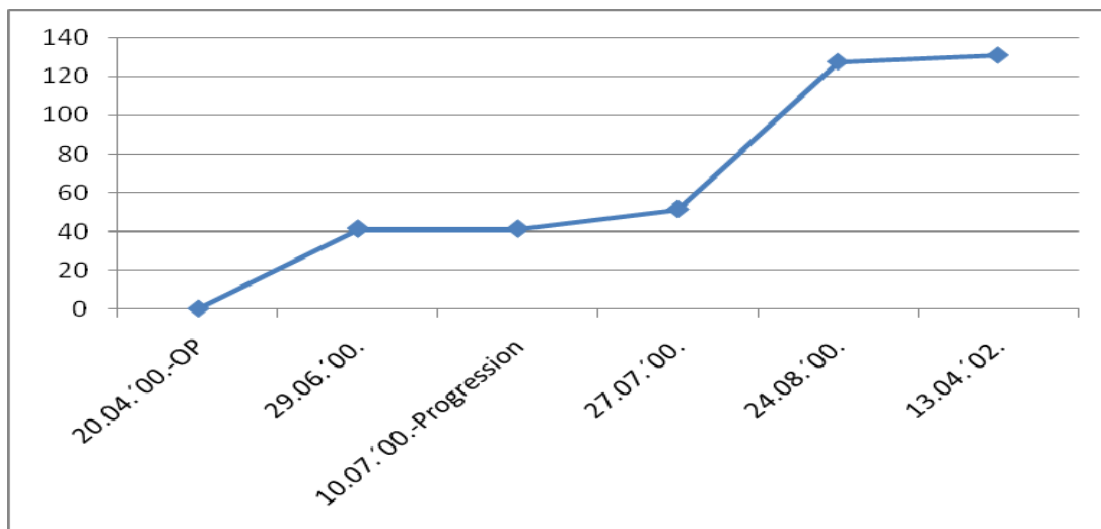
Der CA-125 Wert war erst nach dem 2. Rezidiv erhöht.

⊕ **Abb.13.:** CA-125-Wert im Verlauf der Erkrankung



Hier zeigt sich, daß der Tumormarker beim Primären Rezidiv nicht erhöht war. Erst im späten Verlauf der Erkrankung mit Progression und Peritonealkarzinose kam es zum CA 125-Anstieg.

⊕ **Abb.14.:** CA-125-Wert im Verlauf der Erkrankung



In diesem Fall kam es zu stetem Tumormarkeranstieg im Rahmen der Progression mit Peritonealkarzinose.

Neben den Laborwerten wurden präoperativ bei einigen Patientinnen zusätzlich aufgrund der Anamnese eine Zystoskopie, Endoskopie des Darmes oder eine Irrigoskopie durchgeführt. Das Thoraxröntgen war bei fast allen Patientinnen unauffällig und der Karnofsky Index betrug bei 42% 90, und bei 35% 80. Eine Beziehung zwischen dem Karnofsky Index und dem Überleben war **statistisch nicht zu erheben**.

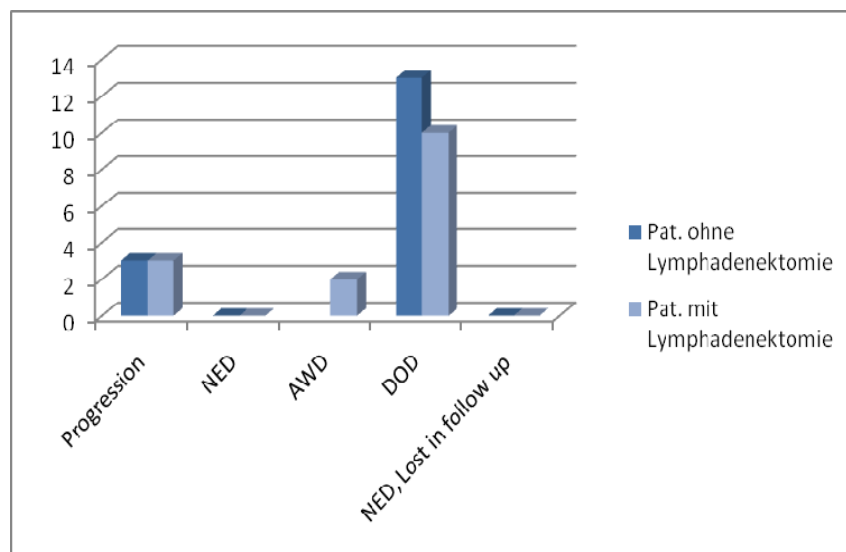
Alle Patientinnen wurden primär chirurgisch behandelt. Davon wurden 12 radikal und 14 nicht radikal operiert. Die Radikalität der Operation zeigte keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben.

- Bei 13 Patientinnen wurden die pelvinen Lymphknoten und bei 8 Patientinnen wurden zusätzlich auch die paraaortalen Lymphknoten entfernt. 6 der 13 Patientinnen wiesen pelvine Lymphknotenmetastasen und 4 der 8 Patientinnen paraaortale Lymphknotenmetastasen auf.
- Bei 6 Patientinnen war der Dünndarm, bei 7 Patientinnen der Dickdarm und bei 13 Patientinnen das Sigma / Rectum metastastisch befallen.
- Bei 17 Fällen waren auch Adhäsionen mit der Beckenwand vorhanden.
- Bei einigen Patientinnen rupturierte der Tumor während des operativen Eingriffs.

Postoperativ erhielten 18 Patientinnen eine platinhaltige Chemotherapie. 2 erhielten eine Strahlentherapie und der Rest erhielt, meist angesichts des hohen Alters und/oder ihres schlechten Gesundheitszustandes, keine weitere Therapie.

Die Rezidiv- und Progressionsrate in Abhängigkeit von der Lymphadenektomie zeigte sich wie folgt:

Abb.15: Rezidiv- und Progressionsrate nach operativer Behandlung des Karzin Sarkoms bei 26 Patientinnen



Die Lymphadenektomie wies somit keinen prognostischen Einfluß auf das Überleben auf.

4.5. Rezidivlokalisierung

Die Rezidive/Metastasen traten in erster Linie in der Leber, im Becken und im Peritoneum auf.

Statistischer Zusammenhang zwischen Rezidivlokalisierung und Krankheitsstatus:

Tab.25 : Statistische Analyse von Krankheitsstatus und Rezidivlokalisierung

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat Test nach Pearson	34,927	32	0,331

Kreuztabelle

		Status					Gesamt
		0	1	2	3	4	0
x_Rez.	Anzahl	1	0	4	1	2	8
Lokalis		12,5%	0,0%	50,0%	12,5%	25,0%	100,0%
ation							
Leber	Anzahl	0	0	4	0	1	5
		0,0%	0,0%	80,0%	0,0%	20,0%	100,0%
Leber,	Anzahl	0	0	1	0	0	1
Pelvin		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Leber,	Anzahl	0	0	1	0	0	1
Peritoneum		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Nebenniere	Anzahl	0	0	1	0	0	1
		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Paraaortal	Anzahl	0	1	0	0	0	1
		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Pelvin	Anzahl	0	0	5	0	0	5
		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Pelvin,	Anzahl	0	0	1	0	0	1
Peritoneum		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Peritoneum	Anzahl	0	0	3	0	0	3
		0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	1	1	20	1	3	26
		3,8%	3,8%	76,9%	3,8%	11,5%	100,0%

Es fand sich keine Korrelation zwischen Rezidivlokalisierung und Krankheitsstatus.

5. Diskussion

Wir konnten anhand der Auswertung von 26 Patientinnen unserer Klinik mit primärem Karzin Sarkom des Ovars bestätigen, dass die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei < 70-Jährigen Patientinnen signifikant höher war, als bei jenen mit höherem Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt (34 % versus 0)($p=0,008$). Auch beim progressionsfreien Überleben fand sich ein ähnlicher Zusammenhang (22% versus 0), jedoch war dieser nicht statistisch signifikant ($p=0.067$). Somit scheint, dass wie beim epithelialen Ovarialkarzinom, das Alter einen wesentlichen Prognosefaktor beim Karzin Sarkom des Ovars darstellt. Dies wird auch durch Daten aus der Literatur bestätigt (Inthasorn et al. 2003). In dieser Studie wiesen Patientinnen, die vor dem 65. Lebensjahr ein Karzin Sarkom entwickelt hatten, eine signifikant bessere Prognose auf, als jene mit höherem Lebensalter.

92% unserer Patientinnen wiesen einen LDH-Wert >200 U/L auf. Sie zeigten eine signifikant schlechtere Prognose als jene mit einem präoperativen LDH-Wert unter 200 U/L. Dies ist die erste Studie, die einen solchen Zusammenhang beim Karzin Sarkom des Ovars nachweisen konnte.

Alle anderen Parameter, die als potenzielle Prognosefaktoren untersucht worden sind, wie präop. Hämoglobin, präop. Thrombozytenzahl, präoperativer Karnofsky Status, Parität, histologische Differenzierung, homologer versus heterologer Sarkomanteil, Art des operativen Eingriffes, Aszites, Darmresektion, Lymphadenektomie, Chemotherapie, Rezidivlokalisierung, wiesen keine prognostische Relevanz auf. Dies galt sowohl für das progressionsfreie Überleben, als auch für das Gesamtüberleben.

Der Tumormarker CA-125 tritt hauptsächlich bei epithelialen Tumoren auf und ist im Stadium III und IV bei serösen Tumoren bis zu 80% Serum-positiv. Bei endometrioiden Tumoren ist dies in ca. 60% der Fall. Das CEA ist eher spezifisch für muzinöse Karzinome, die in ca. 30-40% Serum-positiv sind¹⁷.

¹⁷ Petru,Jonat,Fink,Köchli: Praxisbuch Gynäkologische Onkologie.2005. S. 94

Der Tumormarker CA-125 zeigte sich beim Karzin Sarkom des Ovars in unserer Untersuchung für die Früherkennung eines Rezidivs/einer Progression wenig hilfreich und kann deshalb nicht generell in der Nachsorge empfohlen werden.

Eine ideale Therapie für eine so hochmaligne Erkrankung ist noch nicht bekannt.

Es haben sich zytoreduktive operative Eingriffe mit postoperativ platinhaltiger Chemotherapie als Standard etabliert. Obwohl einige andere klinische Studien zum Karzin Sarkom des Ovars im postoperativen Resttumor (Morrow et al. 1984, Harris et al. 2003, Brown et al. 2004, Duska et al. 2002) und im Frühstadium (Morrow et al. 1984, Chang et al. 1995) günstige Prognosefaktoren identifiziert haben, konnten wir dies in den eigenen Daten nicht nachvollziehen. Die meisten Autoren vertreten die Meinung, dass dem operativen Eingriff und dem Ausmaß des Resttumors eine entscheidende Rolle in der Prognose zukommt. Laut **Barakat et al**¹⁸ haben die Patientinnen mit einer optimalen Tumorentfernung (Resttumor < 2 cm), im Vergleich zu Patientinnen mit einer suboptimalen Tumorentfernung (Resttumor >2 cm), keine besseren Überlebenschancen. Jedoch hat **Brown et al** eindeutig bewiesen, dass der Resttumor eine entscheidende Rolle spielt. In seiner Studie hatten die Patientinnen mit einer optimalen Tumorentfernung die mediane Überlebensrate von 14.8 Monate und eine 2-Jahresüberlebensrate von 39%, und bei Patientinnen mit einer suboptimalen Tumorentfernung war die mediane Überlebensrate 3.1 Monate und die 2-Jahresüberlebensrate 0%.¹⁹ Zytoreduktive Operationen korrelieren mit einem sehr hohen Morbiditätsrisiko, da die Tumore meistens hämorrhagisch sind. Es besteht die Frage inwiefern eine Lymphadenektomie bei einem so schweren Eingriff sinnvoll ist.

Im Rahmen dieser Studie mit 26 Patientinnen war die Anzahl von Patientinnen mit einem Rezidiv oder Progression nicht signifikant größer bei einem operativen Eingriff mit Lymphadenektomie im Vergleich zu dem operativen Eingriff ohne Lymphadenektomie.

¹⁸ Obstet Gynecol. 1992.80.: S.:660-6644

¹⁹ Cancer 2004. 100:S.2148-2153

Neben dem Alter wäre das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose einer der wichtigsten prognostischen Faktoren. Diese Meinung vertreten **Boucher & Tetu**²⁰. Der statistische Nachweis war aber auch in diesem Fall nicht möglich. Diese Autoren konnten jedoch nachweisen, dass einzelne pathologische Eigenschaften wie der histologische Grad der epithelialen Komponente des Tumors, der nekrotische Anteil, die mitotische Aktivität und die Tumor-Subtypen (homologe und heterologe Form) keinen Einfluß auf die Prognose der Erkrankung haben.

Eine Zeit lang war man der Meinung dass die Metastasen des Müller Mischtumors, die nur aus der epithelialen Komponente bestehen, eine bessere Prognose hätten, als die Metastasen mit gemischten Anteilen. **Barakat et al**²¹ konstatierten jedoch, dass die Prognose der Erkrankung von der sarkomatösen Komponente in der Metastase unabhängig ist. Im Gegensatz zu **Barakat et al** haben **Arthavale et al**²² die Tumore in zwei Gruppen aufgeteilt: Jene mit einem höheren epithelialen Anteil (seröse, endometrioid und gemischte) und jene mit einem höheren Stromalen Anteil. Die serös-epithelialen Tumoren hatten eine schlechtere Prognose im Vergleich zu den nicht-serös-epithelialen Tumoren. Die Tumoren mit einem Stromalen Anteil größer als 25% hatten eine schlechtere Prognose als jene mit einem Stromalen Anteil von bis zu 25%. Als postoperative Therapie wird die platinhaltige Chemotherapie eingesetzt. Jedoch Doxorubicin wirkt gegen die sarkomatösen Komponenten. Allein hat Doxorubicin keine so starke Wirkung wie in Kombination mit platinhaltigen Chemotherapeutika. Aufgrund des hohen Alters und der Komorbidität der Patientinnen ist diese Kombination wegen seiner Toxizität gezielt anzuwenden. Die Bestimmung des Anteils an epithelialen bzw. sarkomatösen Komponenten ist hilfreich, um die Art und Dosierung der Chemotherapeutika zu planen.

Somit stellt das Procedere einer umfassenden ärztlichen Betreuung von Patientinnen mit Karzin Sarkom des Ovars eine äußerst komplexe und noch weitgehend experimentelle Handlungsweise dar, bei der es noch viele ungeklärte Aspekte gibt.

²⁰ International Journal of Gynecological Pathology. 1994.13: S.22-28

²¹ Obstet Gynecol. 1992. 80: S:660-4

²² IGCS and ESGO, International Journal of Gynecological Cancer. 2007.17:S. 1025-1030

Abkürzungen

Lig.	Ligamentum
A.	Arteria
R.	Ramus
V.	Vena
Lnn.	Lymphonodi
cm	Zentimeter
i.v.	Intravenös
CA 125	Cancer Antigen 125
CEA	Carcino Embyonales Antigen
n	Patientenanzahl
Pat.	Patientinnen
od.	oder
u.	und
bzw.	beziehungsweise

Abbildungverzeichnis

Abb.1: Histogenetische Ableitung der Ovarialtumoren von ihren physiologischen Ausgangszellen oder pluripotenten oder abwegigen Vorstufen	7
Abb.2: Der maligne Müllersche Misch tumor mit sichtbaren epithelialen und sarkomatösen Anteilen.	11
Abb. 3: Abbildung eines Karzin Sarkoms des Ovars	12
Abb. 4: Homologer Typ des Karzin Sarkoms	13
Abb.5: Heterologer Typ des Karzin Sarkoms	13
Abb.6 : Kavitätäre (1.), lymphogene (2.) und hämatogene (3.) Ausbreitung des Karzin Sarkoms des Ovars	18
Abb.7: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erst diagnose bei den 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	34
Abb.8: Tastbefund bei 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	39
Abb.9: CA-125 Werte im Verlauf der Erkrankung bei einer Patientin mit einem Karzin Sarkom des Ovars	46
Abb.10: CA-125 Werte beim Fall einer Patientin mit hämatogener Metastasierung	47
Abb.11.: CA-125 Wert im Verlauf der Erkrankung mit spätem Rezidiv	48
Abb.12.: CA-125-Wert im Verlauf der Erkrankung	48
Abb.13.: CA-125-Wert im Verlauf der Erkrankung	49
Abb.14.: CA-125-Wert im Verlauf der Erkrankung	49
Abb.15: Rezidiv- und Progressionsrate nach operativer Behandlung des Karzin Sarkoms bei 26 Patientinnen	51

Tabellenverzeichnis

Tab.1: Das TNM- und FIGO – System	20
Tab.2: Operative Therapie in Abhängigkeit vom FIGO-Tumorstadium	22
Tab.3: Chemotherapieschemata bei gynäkologischen Sarkomen (Auswahl)	25
Tab.4 : Überblick über die klinischen Parameter, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden	27
Tab.5: Wichtigste klinische Charakteristika der 26 Patientinnen mit einem Primären Karzin Sarkom des Ovars	29
Tab.6: Aktueller Status	30
Tab.7: Sonographie Befunde der Adnexe	30
Tab.8: Gynäkologischer Palpationsbefund	30
Tab.9: Ultraschall – Aszites präoperativ	31
Tab.10: Thorax – Röntgen	31
Tab.11: Zystoskopie	31
Tab.12: Rektoskopie/Coloskopie	31
Tab.13: OP – Arten	32
Tab.14: Charakteristika der 26 Patientinnen mit primärem Karzin Sarkom des Ovars	34
Tab.15: 5-Jahres-Überlebensrate der 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom Des Ovars <70 Jahren vs. ≥70 Jahre	35
Tab 16: Das mediane Überleben der 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	36
Tab.17: Progressionsfreies Überleben bei den 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars <70 Jahre vs.≥70 Jahre	36
Tab.18: Das mediane progressionsfreie Überleben der 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	37
Tab 19.: Statistische Analyse der präoperativen LDH-Werte von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	40
Tab.20: Statistische Analyse vom präoperativen Hämoglobin und Gesamtüberleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom	

des Ovars	41
Tab.21: Statistische Analyse des präoperativen Hämoglobin und dem progressionsfreiem Überleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	42
Tab.22: Statistische Analyse der präoperativen Thrombozyten von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	43
Tab.23: Statistische Analyse des FIGO Stadiums und des Gesamtüberleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	44
Tab.24: : Statistische Analyse des FIGO Stadiums und des progressionsfreiem Überleben von 26 Patientinnen mit einem Karzin Sarkom des Ovars	45
Tab.25: Statistische Analyse von Krankheitsstaus und Rezidivlokalisierung	51

Literaturverzeichnis

- 1) Blaustein A.: Pathology of the Female Genital Tract. Malignant Mixed Mullerian Tumors. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin 1977
- 2) Bender H. G.: Gynäkologische Onkologie für die Praxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1984
- 3) Coppleson M.: Gynecologic Oncology. Russell P., Bannatyne P., Solomon H. J.: Malignant Müllerian and miscellaneous mesenchymal tumors of ovary ("ovarian sarcomas"). Churchill Livingstone 1992
- 4) Dallenbach-Hellweg G.: Ovarialtumoren. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1982
- 5) Fritsch H., Kühnel W.: Taschenatlas der Anatomie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 2003
- 6) Kurman R. J.: Blaustein's Pathology of the female genital tract. Fourth Edition. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 1994
- 7) Mallmann P., Krebs D.: Gynäkologische Onkologie. W. Zuckerschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York 1994
- 8) Meerpohl H.-G., Pfeleiderer A., Profous Chr.Z.: Das Ovarialkarzinom. Springer Verlag 1993
- 9) Netter F. H: Atlas der Anatomie. 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München 2008
- 10) Petru, Jonat, Fink, Köchli: Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005
- 11) Putz R., Pabst R.: Sobotta. Band 2- Rumpf, Eingeweide, untere Extremität. 21 Auflage. Urban & Fischer Verlag München, Jena 2000
- 12) Waldeyer A., Mayet A.: Anatomie des Menschen. Band 1. Walter de Gruyter, Berlin, New York 1993

Journals:

- 1.) Athavale R., Thomakos N., Godfrey K., Kew F., Cross P., de Barros Lopes A., Hatem M.H., Naik R.: The effect of epithelial and stromal tumor components on FIGO Stages III and IV ovarian carcinosarkoma treated with primary surgery and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007. 17: 1025-1030
- 2.) Barakat R. R., Rubin S. C., Wong G., Saigo P. E., Markman M., Hoskins W. J.: Mixed mesodermal tumor of the ovary analysis of prognostic factors in 31 cases. *Obstet Gynecol* 1992. 80: 660-4
- 3.) Barnholtz-Sloan J. S., Morris R., Malone Jr J. M., Munkarah A. R.: Survival of woman diagnosed with malignant, mixed mullerian tumors of the ovary (OMMMT). *Int J of Gynecol Cancer* 2004. 14: 1-249
- 4.) Bicher A., Levenback C., Silva E.G., Burke T. W., Morris M., Gershenson D. M.: Ovarian malignant mixed muellerian tumors treated with platinum based chemotherapy. *Obstetric & Gynecology* 1995. Vol.85. No.5. Part 1.
- 5.) Boucher D., Tetu B.: Morphologic prognostic factors of malignant mixed mullerian tumors of the ovary: a clinicopathology study of 15 cases. *International Journal of Gynecological Pathology* 1994. 13:22-28
- 6.) Brown E., Stewart M., Rye T et al: Carcinosarkoma of the ovary: 19 years of prospective data from single center. *Cancer* 2004.100;2148-53
- 7.) Chang J., Sharpe JC: Karcinosarkoma of the ovary incidence, prognosis, treatment and survival of patients 1995. 6(8):755-8
- 8.) DiSilvestro P. A., Gajewski W. H., Ludwig M. E., Kourea H., Sung J., Granai C.O.: Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1995. 86: 780-2
- 9.) Garai A., Souhami L., Arseneau J., Stanimir G.: Primary malignant mesodermal ovarian sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006.
- 10.) Le T., Krepart G.V., Lotocki R.J., Heywood M.S.: Malignant mixed mesodermal ovarian tumor treatment and prognosis: A 20-year experience. *Gynecologic Oncology* 1997. 65: 237-240

- 11.) Mano M.S., Rosa D.D., Azambuja E., Ismael G., Braga S., D'Hondt V., Piccart M., Awada A.: Current management of ovarian carcinosarkoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007.17: 316-324
- 12.) Mok J.E., Kim Y.M., Jung M.H., Kim K.R., Kim D.Y., Kim J.H., Kim Y.T., Nam J.H.: Malignant mixed müllerian tumors of the ovary: Experience with cytoreductive surgery and platinum-based combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006.16,101-105
- 13.) Muntz H. G., Jones M. A., Goff B. A., Fuller A. F. Jr., Nikrui N., Rice L. W., Tarazza H. M.: Malignant mixed müllerian tumors of the ovary. *Cancer* 1995. Vol. 76. No.7
- 14.) Prendville J., Murphy D., Rennison J., Buckley H., Crowther D.: Carcinosarkoma of the ovary treated over a 10-year period at the Christie. *Int J Gynecol Cancer* 1994. 4: 200-205

PubMed - Abstracts:

- 1.) Chang J., Sharpe J.C., A'Hern R.P., Fisher C., Blake P., Shepard J., Gore M.E.: Carcinosarkoma of the ovary: Incidence, prognosis, treatment and survival of the patients. *Ann Oncol.* 1995. 6(8): 775-8
- 2.) Harris M.A., Delap L.M., Sengupta P.S., Wilkinson P.M., Welch R.S, Swindell R., Shanks J.H., Wilson G., Slade R.J, Reynolds K., Jayson G.C.: Carcinosarkoma of the ovary. *Br J Cancer* 2003. 88(5):654-7.
- 3.) Mano M.S., Rosa D.D., Azambuja E., Ismael G., Braga S., D'Hondt V., Piccart M., Awada A.: Current management of ovarian carcinosarkoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2007. 17(2):316-24
- 4.) Rutledge T.L., Gold M.A., McMeekin D.S., Huh W.K., Powell M.A., Lewin S.N., Mutch D.G., Johnson G.A., Walker J.L., Mannel R.S.: Carcinosarkoma of the ovary – A case series. *Gynecol Oncology* 2006. 100(1):128-32.

Zusammenfassung

Fragestellung:

Der maligne mesodermale Müllersche Misch tumor ist eine seltene Tumorform des Ovars. Für diese Art von Ovarialtumor existiert bislang keine erfolgversprechende Therapie. Die Identifizierung von möglichen Prognosefaktoren, der Wert einer Lymphadenektomie, und die Relevanz des Tumormarkers CA-125 in der Nachsorge sollten untersucht werden.

Methode:

Retrospektive Analyse anhand klinischer Daten von 26 Patientinnen, die in der letzten 20 Jahren an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Med. Universität Graz behandelt wurden.

Ergebnisse:

Es wurde nachgewiesen, dass das Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt eine wichtige Rolle als Prognosefaktor einnimmt. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei < 70-jährigen Frauen war signifikant höher als bei jenen mit einem Lebensalter ≥ 70 Jahren (34 % versus 0)($p=0,008$). Das progressionsfreie Überleben war in ähnlicher Weise bei den < 70-Jährigen besser (22% versus 0)($p=0,067$). Patientinnen mit einem präoperativen LDH-Wert von >200 U/L wiesen eine signifikant schlechtere Prognose auf als jene mit einem präoperativen LDH-Wert < 200U/L. Die Subgruppe mit erhöhtem LDH machte 92% des Gesamtkollektivs aus. Andere Faktoren wie FIGO-Stadium, Operationsart inklusive Lymphadenektomie, Resttumor und adjuvante Chemotherapie wiesen keinen signifikanten Einfluß auf das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben auf.

Schlußfolgerung:

Der Behandlungserfolg dieser hochmalignen Erkrankung ist sowohl vom Alter der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt als auch vom präoperativen LDH-Wert abhängig. Die Wertigkeit einer Lymphadenektomie ist immer noch ungewiss. Der Tumormarker CA-125 hat sich für die Früherkennung eines Rezidivs in der Nachsorge als nicht hilfreich erwiesen.

Abstract

Carcinosarcoma of the ovary

Background:

The malignant mesodermal müllerian tumor of the ovary has a very poor prognosis. For this tumor entity, no standard treatment exists. The aim of this study was to evaluate potential prognostic factors, the significance of lymphadenectomy, as well as the relevance of the tumor marker CA-125 during the follow-up period.

Methods:

In this retrospective study the clinical charts of 26 subsequent patients which were treated at the Department of Gynecology of the Medical University of Graz during the last 20 years were reviewed.

Results:

We identified the age of the patients being the most important prognostic factor. The 5-year survival rate for patients < 70 years was significantly higher than that of older patients (34% versus 0) ($p = 0,008$). Similarly, the progression-free survival for patients < 70 years also was higher than in the older population (22% versus 0) although this difference was not statistically significant ($p = 0.067$).

Patients with a preoperative LDH-value of > 200U/L had a significantly worse survival than those with a preoperative LDH-value of < 200U/L.

Conclusion:

The success of this highly malignant disease mainly depends on the age of the patient at diagnosis. In addition, the preoperative LDH-value seems to influence prognosis.

The relevance of lymphadenectomy is still uncertain. The relevance of the tumor marker CA-125 in the routine follow-up of these patients seems limited.

Lebenslauf



Persönliche Daten

Name: Sanja Beganovic
Geboren am: 07 Jänner 1983. in Mostar, Bosnien und Herzegowina
Familienstand: Ledig

Schulbildung

1990-1992 Osnovna Skola „Osman Djikic“, Mostar, **Bosnien und Herzegowina**
1992-1993 Osnova Skola, Podgora, **Kroatien**
1993-1994 Grundschule, Rheinbrohl, **Deutschland**
1994-1995 Martinus-Gymnasium, Linz, **Deutschland**
1995-1998 Osnovna Skola „Osman Djikic“, Mostar, **Bosnien und Herzegowina**
1998-2002 Gymnasium, Mostar, **Bosnien und Herzegowina**
2002-2009 Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz, **Österreich**

Studienbegleitende Tätigkeiten

Diplomarbeit: Karzin Sarkom des Ovars -Lymphadenektomie, Prognosefaktoren
und Wertigkeit der Tumormarker in der Nachsorge

Wissenschaftliche Tätigkeiten: Endothelin-Studie

Famulaturen:

LKH Bruck a.d. Mur; Chirurgie

LKH Bruck a.d. Mur; Interne

RMC – Mostar, Bosnien und Herzegowina; Gynäkologie und Geburtshilfe

Universitätsklinik Mostar; Internistische-Abteilung für Lungenerkrankungen

LKH Univ. Klinikum Graz; Neurochirurgie

BHS Linz; Gynäkologie

Vertiefte Ausbildungen, Spezielle Studienmodule:

Klinisch-topografische Anatomie der Eingeweide

Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten

Klinisch-topografische Anatomie der Kopf-Hals Region

Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre

Angewandte Neuro-und Immunpharmakologie: vom Molekül zu Patienten

Medical English Part I

Medical English Part II

Praktisches Jahr:

10 Wochen Neurologie

Univ. Klinikum Graz

5 Wochen Gynäkologie und Geburtshilfe

Univ. Klinikum Graz

10 Wochen Neurochirurgie

Univ. Klinikum Graz

5 Wochen Allgemeinarztpraxis

Dr. Hellemann-Gschwinder Ilse

Geringfügige Beschäftigungen bei:

Telefon Commerz Handels GmbH

Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

Besondere Kenntnisse

EDV: MS-Office
MEDOCS
PIA

Sprachen: Deutsch, Sehr gut in Wort und Schrift
Englisch, Gut in Wort und Schrift
BKS-Sprachen (Bosnisch, Kroatisch, Serbisch), Sehr gut in Wort und Schrift

Persönliche Interessen

Kultur: Das Kennenlernen neuer Kulturen, Reisen, Literatur und Forschung ist meine große Leidenschaft.