

Diplomarbeit

„Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom des Ovars“

eingereicht von

Katrin Elisabeth Einwagner

0311185

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr.med. Edgar Petru

Ort, Datum

(Unterschrift)

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, am

Unterschrift

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei all jenen bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Diplomarbeit geholfen haben.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru, der diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Durch seine Unterstützung bei der Literaturrecherche und die Beschaffung der Krankengeschichten der Patientinnen wurde mir den Beginn der Arbeit sehr erleichtert. Außerdem bin ich für all die förderlichen Ratschläge und Hilfestellungen in der Folge dankbar.

Weiters möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Peter Regitnig danken, der mir freundlicherweise die histologischen Bilder einer unserer Patientinnen zur Verfügung gestellt hat, ebenfalls danke ich auch Herrn Univ.-Prof. Dr. Farid Moinfar, von dem ich den histologischen Befund unserer Patientin übernehmen durfte.

Außerdem gilt mein ganz persönlicher Dank noch meinen Eltern, ohne die dieses Studium niemals in dieser unbeschwerten Form möglich gewesen wäre. Es ist mir bewusst, dass ihre großartige Unterstützung nichts Selbstverständliches ist und ich bin sehr froh, sie immer an meiner Seite zu wissen.

Mein Dank gilt auch Sarah Pressl, ohne die ich niemals ein korrektes Layout geschafft hätte und Christian Herrmann, der mir stets zur Seite gestanden und mich unterstützt hat. Darüber hinaus danke ich meinen Studienkollegen und Freunden für die wundervolle Studienzeit.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das kleinzellige neuroendokrine Karzinom des Ovars stellt eine sehr seltene und gleichzeitig besonders aggressive Entität des Ovarialkarzinoms dar. Weltweit gibt es nur wenige dokumentierte Fälle.

Ziel der Arbeit war es, diese seltene Tumorerkrankung breiter zu beleuchten und somit dem Leser näher zu bringen.

Methodik:

Die relevanten klinischen Daten der vier Patientinnen, bei denen im Zeitraum von 1989 bis 2006 ein neuroendokrines, kleinzelliges Karzinom des Ovars diagnostiziert worden ist und deren Fälle im Computersystem dokumentiert waren, wurden aus den dazugehörigen Krankengeschichten abstrahiert und zusammengefasst.

Resultate:

Der Fall einer der insgesamt vier Patientinnen wird gesondert beschrieben. Sie entwickelte ein cushingoides Krankheitsbild. Die Patientin wies eine hochgradige Hypokaliämie mit dem niedrigsten Wert von 1,6 mmol/L auf (Normalwert ab 3,5 mmol/L). Im Rahmen der Abklärung zeigte sich ein Adnextumor, der zur Laparotomie führte. Dabei wurde ein intraabdominell fortgeschrittenes, kleinzelliges, neuroendokrines Karzinom des Ovars festgestellt. Perioperativ wies die Patientin anhaltend hochgradige Hypokaliämien auf. Zwei Wochen post operationem wurde die erste Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid eingeleitet. Das Kalium normalisierte sich innerhalb weniger Tage. Circa sechs Monate nach Abschluss der Chemotherapie erlitt die Patientin ein paraaortales Rezidiv und verstarb weitere acht Monate später an ihrem Tumorleiden.

Von den anderen drei Patientinnen ist die erste ebenfalls 13 Monate nach Diagnosestellung verstorben, und die Zweite wurde im Frühstadium I diagnostiziert und hat bisher 48 Monate überlebt. Eine dritte Patientin wies einen Krukenbergtumor eines Bronchuskarzinoms auf, den sie bislang 28 Monate lang überlebt hat.

Diskussion:

Die erste ausführliche Fallbeschreibung weist auf ein besonders aggressives biologisches Verhalten dieser Tumorentität hin, wenn ein fortgeschrittenes Stadium vorliegt. Die geringe Prävalenz dieses Tumors zeigt die Notwendigkeit internationaler Register auf, um die Erfahrungen mit der Behandlung dieser Tumorentität besser bündeln zu können.

Abstract

Background:

Small cell neuroendocrine carcinoma of the ovary is very rare and an aggressive type of ovarian cancer. There are only a few reported cases worldwide. The aim of this study was to describe the management of this rare disease in the patients treated at our institution.

Methods:

The relevant clinical data of four patients with a neuroendocrine, small-cell carcinoma of the ovary treated between 1989 and 2006 at the Department of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital Graz which were documented in the local computer system, were abstracted and their course of disease summarized from the respective medical charts.

Results:

One specific case is presented. The patient had symptoms of Mb. Cushing and had developed significant hypokaliemia. The nadir was 1.6 mmol/L (normal lower limit 3.5 mmol/L). During extensive work-up, an adnexal tumor was diagnosed. The patient underwent a laparotomy. An advanced intraabdominally disseminated small-cell neuroendocrine carcinoma was diagnosed. Perioperatively, significant hypokaliemia persisted. Two weeks after surgery, the first chemotherapy with cisplatin and etoposid was administered. Potassium normalized within a few days. However, about six months after chemotherapy, the disease recurred in the paraaortic region and the patient deceased from tumour progression after further eight months of follow-up.

One further patient with advanced disease also died within 13 months after diagnosis. Another patient with stage Ia disease survived for 48 months with no evidence of disease. The fourth patient had a Krukenberg tumor from a primary bronchus carcinoma and had no evidence of disease 28 months after diagnosis.

Discussion:

The case report presented indicates a particularly aggressive biological behavior of this tumor entity if advanced disease is present. The low prevalence of this tumor shows the need for an international register in order to get a better understanding of the optimal management of this rare disease.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN.....	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT.....	IV
INHALTSVERZEICHNIS.....	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Allgemeines zum Ovarialkarzinom	1
1.2 Warum ist die Prognose des Ovarialkarzinoms so schlecht?	5
2 MATERIAL UND METHODEN	7
3 ERGEBNISSE-RESULTATE.....	9
3.1 Das kleinzellige Karzinom des Ovars.....	9
3.1.1 Hyperkalzämischer Typ	9
3.1.2 Neuroendokriner Typ	14
3.2 Das kleinzellige neuroendokrine Karzinom des Ovars.....	16
3.3 Klinischer Verlauf einer Patientin mit neuroendokrinem, kleinzelligen Ovarialkarzinom	21
3.4 Cushing Syndrom bei kleinzelligem Karzinom der Cervix Uteri	30
3.5 Vergleich des Krankenverlaufs zweier weiterer Patientinnen mit kleinzelligem Ovarialkarzinom	32
3.6 Krukenberg Tumore	34
4 DISKUSSION.....	37
5 LITERATURVERZEICHNIS.....	40
LEBENS LAUF.....	44

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
Bds.	beidseits
BRCA1+2	Breast Cancer Gene 1 + 2
Bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CA-125	Cancer Antigen 125
CAV	Cyclophosphamid / Adriamycin / Vincristin
cm.	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
DCO	Death certificate only
dl	Deziliter
DM	Durchmesser
et al.	et alii
ED	Extensive disease
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Grading
HNPCC	hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom
HPF	high power fields
I.E	Internationale Einheit
kg	Kilogramm
l	Liter
LD	Limited Disease
LKH	Landeskrankenhaus
m ²	Quadratmeter
Mb	Morbus
n	number
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µg	Mikrogramm

PE	Cisplatin / Etoposid
pg	Pikogramm
PTH.....	Parathormon
PTH-rP.....	Parathormon-related Protein
pTNM.	pathologische Klassifikation Tumor Nodes Metastasen
R0	Resektion im Gesunden
SCLC	Small cell lung cancer
tgl.....	täglich
vgl.....	vergleiche
WHO.....	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1:	Übersicht, HE-Färbung	26
Abbildung 3.2:	Ovar mit ausgeprägten Infiltraten eines malignen Tumorgewebes.....	26
Abbildung 3.3:	Tumorzellen zeigen hyperchromatische, rund-ovale	26
Abbildung 3.4:	zahlreiche Mitosefiguren und Apoptosen,.....	27
Abbildung 3.5:	morphologisch zeigen die Tumorzellen eine.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	TNM und FIGO Stadien	3
Tabelle 1.2:	Fünfjahresüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	4
Tabelle 3.1:	FIGO-Tumorstadienverteilung bei den verschiedenen Autoren	13
Tabelle 3.2:	Unterschiede der kleinzelligen Ovarialkarzinome	18
Tabelle 3.3:	Verlauf der Hypokaliämie vom Tag-22 bis +29.....	24
Tabelle 3.4:	Tabellarische Darstellung des klinischen Verlaufs der Patientin F.T mit neuroendokrinem, kleinzelligem Ovarialkarzinom ,	25
Tabelle 3.5:	Gegenüberstellung des Verlaufs zweier Ovarialkarzinome	33
Tabelle 3.6:	Relevanter klinischer Verlauf der Patientin mit Krukenberg Tumor	36

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zum Ovarialkarzinom

Epidemiologie

Im Jahr 2006 machte in Österreich das Ovarialkarzinom 4,1 % aller malignen Erkrankungen und 14% der Genitalkarzinome der Frau aus. Somit stellt es den sechsthäufigsten malignen Tumor der Frau dar (vgl. Petru et al., 2009). Die Rate an Neuerkrankungen betrug in Österreich zuletzt 9,9/100.000 Frauen/Jahr. Das Risiko für eine Frau, bis zum 75. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, beträgt 1,1% (vgl. Statistik Austria, Krebsregister). Auch wenn prinzipiell Frauen jeder Alterstufe von einem malignen Ovarialtumor betroffen sein können, ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit zwischen dem 65.-und 85. Lebensjahr am größten. Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt beträgt 58 Jahre (vgl. Wallwiener et al., 2004).

Die meisten Ovarialmalignome werden im fortgeschrittenen Stadium III oder IV diagnostiziert. Dies betrifft etwa 50-60% aller Patientinnen (vgl. Petru et al., 2009).

Ätiologie

Die Ursache der Entstehung des Ovarialkarzinoms ist ungeklärt, es lassen sich jedoch Risikofaktoren formulieren:

Genetische Prädisposition

Etwa 2-5 % der Patientinnen zeigen eine positive Familienanamnese, wobei das Risiko 4,6-fach erhöht ist, wenn zwei oder mehr Verwandte 1. Grades an einem Ovarialkarzinom erkrankt sind. Es werden unterschiedliche Krankheitsbilder und genetische Veränderungen beschrieben, die mit dem gehäuften Auftreten von Ovarialkarzinom assoziiert sind: Das „site-specific ovarian cancer syndrome“, das „breast ovarian cancer syndrome“, bei dem familiär gehäuft Mamma- und Ovarialkarzinome auftreten und der „family cancer“ bzw. das „Lynch II Syndrom“, welches mit nichtpolypösem Kolonkarzinom (HNPCC) und Endometriumkarzinom einhergeht. Vererbt werden die genetischen Veränderungen immer autosomal dominant, jedoch mit unterschiedlicher Penetranz.

Auch Mutationen im Bereich des BRCA1- und BRCA2-Gens erhöhen das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, und sind in etwa 5% der Fälle für dessen Entstehung

verantwortlich. Dabei liegt das Risiko, später an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, für Trägerinnen eines mutierten BRCA1-Gens bei 40-55%, bei Mutationen des BRCA2-Gens entwickelt sich in 10-20 % ein maligner Ovarialtumor (vgl. Wallwiener et al., 2004).

Endokrine Faktoren

All jene Umstände, die zu einer erhöhten Anzahl an Ovulationen im Ovar führen, gelten als Risikofaktoren. Somit erhöhen Nulliparität und Infertilität als Zustände ohne Ovulationsunterbrechung das Risiko einer malignen Entartung des Ovars. Auch lange Phasen des Östrogenstimulus im Rahmen einer frühen Menarche und späten Menopause werden zu den Risikofaktoren gezählt (vgl. Petru et al., 2009).

Ernährung und Umweltfaktoren

Die Auswirkungen von Ernährungs- und Umwelteinflüssen sind noch nicht zur Gänze geklärt. Allerdings zeigte eine Übersicht von Runnebaum und Stickeler (2001), dass adipöse Frauen und jene, die an Diabetes leiden, ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Auch die Exposition gegenüber radioaktiven Strahlen führt laut Runnebaum et al. (2001) zu einem vermehrten Vorkommen von Ovarialkarzinom.

Protektive Faktoren

Es gibt auch Faktoren, die das Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, vermindern können. Die Einnahme von Ovulationshemmern spielt hier die bedeutendste Rolle. So senkt bereits eine 5-jährige Pilleneinnahme das Risiko um 50%. Ebenfalls protektiv auf die Entstehung eines Eierstockkrebses wirkt eine Tubenligatur oder Hysterektomie. Diese Protektion beruht offenbar auf der verminderten Durchblutung des Ovars nach solchen Eingriffen. Sie führen zu einer relativen Risikoreduktion auf 0,7 bzw. 0,6 (vgl. Petru et al., 2009).

Symptome des Ovarialkarzinoms

Leider zeigt das Ovarialkarzinom keine spezifischen Symptome. So werden >70 % der Tumore erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Fast alle dieser Primärtumoren haben dann schon intraperitoneale oder retroperitoneale Metastasen entwickelt. Zur Diagnose kommt es oft zufällig im Rahmen gynäkologischer oder gastroenterologischer Untersuchungen oder durch die Abklärung bestimmter Symptome, die beim Vorliegen eines Tumors im kleinen Becken auftreten können (vgl. Wallwiener et al., 2004).

Laut Wallwiener et al. (2004) zählen zu den häufigsten Symptomen:

- Vergrößerung des Bauchumfangs
- Gewichtszunahme oder auch tumorbedingter Gewichtsverlust
- Schmerzen im Unterbauch, Diarrhö oder Obstipation, Ileus-Symptomatik
- Zyklusunregelmäßigkeiten, Blutungen in der Postmenopause

Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms

Tabelle 1.1 beschreibt die Tumorausdehnung des Ovariakarzinoms nach der TNM- und FIGO-Klassifikation.

Tabelle 1.1: TNM und FIGO Stadien

TNM	FIGO	Tumorausdehnung
Tx	-	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	-	Kein Anhalt auf Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	Ia	Ein Ovar befallen, Kapsel intakt
T1b	Ib	Beide Ovarien befallen, Kapsel intakt
T1c	Ic	Wie T1a/b, zusätzlich Kapseldurchbruch oder Tumor auf Ovar- oberfläche oder maligne Zellen in Aszites/Peritonealspülung (Zytologie)
T2	II	Befall eines/beider Ovarien, Tumorausbreitung im Becken
T2a	Ila	Tumorausbreitung auf Uterus und/oder Tube(n)
T2b	Ilb	Ausbreitung auf weitere Beckengewebe
T2c	Ilc	Wie T2a/b, zusätzlich maligne Zellen in Aszites/Peritonealspülung
T3	III	Befall eines/beider Ovarien, Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder Metastasen der Leberkapsel
T3a	IIla	Mikroskopische Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens
T3b	IIlb	Makroskopische (<2cm) Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens
T3c	IIlc	Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens >2cm und/oder
N1		Befallene retroperitoneale und/oder inguinale Lymphknoten
M1	IV	Fernmetastasen, z.B. Leberparenchymmetastasen, zytologisch gesicherte Pleurametastasen

(vgl. Wallwiener, 2004)

Prognose des Ovarialkarzinoms

Die Prognose bleibt trotz Fortschritten im diagnostischen und therapeutischen Bereich schlecht. Die 5-Jahresüberlebenszeit liegt laut Wallwiener et al. (2004) für alle Stadien nur bei 50%. Dabei haben Patientinnen in einem niedrigen Stadium (FIGO I/II) eine relativ gute Überlebenschance. Bei fortgeschrittenen Karzinomen hängt die Prognose von der Ausbreitung des Tumors und des postoperativen Tumorrestes ab. Unter diesem versteht man den Durchmesser des größten, postoperativ noch vorhandenen Tumorherdes. So liegt die 5-Jahresprognose für Patientinnen, die nach der chirurgischen Tumorresektion makroskopisch keine Residuen aufweisen, bei 50-60%. Bleibt ein Tumorrest von < 2 cm, reduziert sich die Überlebensrate bereits auf 30-40% und zeigen sich Tumorherde über >2 cm, liegt die 5-Jahresüberlebensquote nur noch bei <10% (vgl. Pecorelli, et al., 1998).

Laut Petru et al. (2009) haben ein negativer retroperitonealer Lymphknotenstatus, ein geringes oder überhaupt fehlende Aszites sowie das Ansprechen des Tumors auf platinhaltige Chemotherapeutika einen positiven Einfluss auf die Prognose. Das Alter der Patientin und ihr Allgemeinzustand spielen ebenfalls eine wesentliche Rolle. So ist die Prognose für Patientinnen vor dem 65. Lebensjahr und einem Karnofsky-Index >80 besser (vgl. Petru et al., 2009). Tabelle 1.2 zeigt die Prognose in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium an.

Tabelle 1.2: Fünfjahresüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Stadium	Fünfjahresüberlebensrate in %
FIGO I	80-90
FIGO II	60-80
FIGO III	20-25
FIGO IV	5-10
(vgl. Wallwiener, 2004)	

1.2 Warum ist die Prognose des Ovarialkarzinoms so schlecht?

Ursächlich dafür, dass das Ovarialkarzinom die ungünstigste Prognose aller gynäkologischen Tumore aufweist, sind mehrere Faktoren.

Tumore im Ovar zeigen meist keine Frühsymptome. So werden Tumore in frühen Stadien oft nur zufällig im Rahmen sonographischer Untersuchungen entdeckt. Nur sehr große Tumore können getastet werden und/ oder manifestieren sich durch klinische Zeichen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Atemnot oder Obstipation (vgl. Hiddeman et al., 2004).

Ein weiteres Problem liegt in den schlechten Screeningmöglichkeiten und der damit verbundenen schlechten Möglichkeit zur Früherkennung von Ovarialtumoren. Noch gibt es keine effektive Screeningmethode. Die Aussagekraft und der Wert der gynäkologischen Palpation, der sonographischen Untersuchung und der CA-125-Tumormarkerbestimmung sind zu gering. Es sind bei diesen Untersuchungen sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität zu niedrig. Außerdem tritt das Ovarialkarzinom für ein Screening insgesamt zu selten auf (vgl. Petru et al., 2009). Hiddeman et al. (2004) empfehlen in ihrem Buch Frauen ab 50 Jahren trotzdem routinemäßig, einen transvaginalen Ultraschall durchführen zu lassen, da die Sensitivität dieser Untersuchung gegenüber der alleinigen bimanuellen gynäkologischen Tastuntersuchung höher ist. Das Problem der Sonographie liegt allerdings in ihrer relativ geringen Spezifität. So müssen eine Reihe von zystischen und soliden Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Auch die Österreichische Krebshilfe kann keine wirksame Früherkennungsmaßnahme formulieren. Natürlich können durch die jährlich durchgeführte gynäkologische Untersuchung Veränderungen am Ovar festgestellt werden, dennoch ist sie kein Garant dafür, ein Karzinom in einem frühen Stadium zu entdecken (vgl. Ratgeber Vorsorge, 2008).

Auch die routinemäßige Tumormarkerbestimmung ist nicht zielführend und somit nicht als Screeningmethode geeignet (vgl. Ratgeber Vorsorge, 2008). Hiddeman et al. (2004) wiederum sehen die transvaginale Ultraschalluntersuchung in Verbindung mit der Bestimmung des CA-125-Levels als günstige Screeningmethode zur Erkennung von epithelialen und serösen Karzinomen an. Eine Tumormarkerbestimmung dient aber eher dazu, präoperativ eine bereits bestehende klinische Verdachtsdiagnose zu stützen und kann postoperativ als Basiswert für nachfolgende Verlaufskontrollen z.B. unter Chemotherapie herangezogen werden.

Ein weiterer Grund für die schlechte Prognose des Ovarialkarzinoms ist sein aggressives Wachstumsverhalten. Innerhalb nur weniger Monate kann sich bei ursprünglich

unauffälligem gynäkologischen Befund ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom entwickeln (vgl. Petru et al., 2009).

Laut Schwarz et al. (2006) sind auch die Art der Ausbreitung und das biologische Verhalten dieses Tumors für die schlechte Prognose verantwortlich. Das Ovarialkarzinom breitet sich bereits sehr früh durch Ablösung von Tumorzellen von der Ovarialoberfläche in der Bauchhöhle aus. Dabei verteilen sich die Tumorzellen mit der zirkulierenden Peritonealflüssigkeit und können sich auf dem gesamten Peritoneum absiedeln. Implantationsmetastasen finden sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt am Peritoneum des Douglas-Raums, des kleinen Beckens, auch im Bereich der parakolischen Rinnen und auf dem Peritoneum des Diaphragmas. Sehr häufig finden sich Tumorabsiedelungen auch am Omentum majus. In 31% der Fälle muss nach genauerer operativer Exploration eine Korrektur des Stadiums nach oben durchgeführt werden. (vgl. Petru et al., 2009). Ebenfalls häufig sind Metastasen auf der Leberkapsel oder an den Oberflächen von Magen und Darm zu finden.

Die zweite häufige Ausbreitungsform dieses Tumors ist entlang der Lymphbahnen in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, wobei in den meisten Fällen zunächst erstere befallen sind. Deshalb muss auch bei Vorliegen eines scheinbar frühen Stadiums in 20% mit der Existenz von Lymphknotenmetastasen gerechnet werden (vgl. Schwarz et al., 2006). Das Vorliegen einer einzigen solchen Absiedelung bedeutet bereits die Zuordnung zu einem FIGO Stadium III und reduziert die Überlebenschance der Patientin maßgeblich (vgl. Petru et al., 2009). Die hämatogene Metastasierung ist sehr selten. Lediglich 2-3% der Patientinnen weisen primär intrahepatische oder pulmonale Metastasen auf. Erst im späteren Verlauf der Erkrankung kommt es sekundär zum Befall parenchymatöser Organe, wie der Lunge, Milz oder der Nieren (vgl. Schwarz et al., 2006, Wallwiener et al., 2004).

2 Material und Methoden

Der erste Teil der Arbeit gibt einen allgemeinen Überblick über das Thema „Ovarialkarzinom“. Häufigkeit, Risikofaktoren und klinisch relevante Aspekte werden beleuchtet.

Daran schließt sich der spezielle Teil an, in dem auf das eigentliche Thema der Arbeit eingegangen wird. Die seltene Entität des neuroendokrinen Ovarialkarzinoms wird detailliert dargestellt.

Als zentraler Punkt dieser Diplomarbeit folgt anschließend die Präsentation gesammelter klinischer Daten von insgesamt vier Patientinnen. Dabei wird als erstes die Krankengeschichte der Patientin mit dem interessantesten Verlauf tabellarisch dargestellt und anhand von Abbildungen und Kommentaren ergänzt. Nach Aufarbeitung des ersten Falles werden noch drei weitere Patientinnen vorgestellt und deren Krankheitsverläufe anhand von Tabellen gegenübergestellt.

Als Quelle der Literaturbeschaffung dienten vor allem wissenschaftliche Datenbanken und Online-Ausgaben renommierter medizinischer Journals. Um die gewünschten Informationen zu lukrieren, kam vorwiegend die Datenbank „PubMed“ zum Einsatz.

Als Schlagwörter in den wissenschaftlichen Datenbanken kamen folgende Stichworte zum Einsatz:

small cell carcinoma/ ovary/ neuroendocrine carcinoma/ carcinoma pulmonary type/ Krukenberg tumors/ chemotherapy/ Small cell lung carcinoma.

Autoren, nach denen mit Online-Datenbanken gesucht wurde, waren:

J.H Eichhorn/ M.L Harrison/ E. Petru/ R.H Young/ Crowder S.

Auch andere, nicht medizinische Suchhilfen wie etwa Google oder Wikipedia kamen zum Einsatz. Die dadurch gewonnen Informationen dienten jedoch meist nur zum besseren Eigenverständnis.

Weitere Informationen stammten aus medizinischen Lehrbüchern und wissenschaftlich fundierten Webseiten im Internet. Um die Informationen der betroffenen vier Patientinnen verwerten zu können, wurden sämtliche stationäre und ambulante Arztbriefe sowie alle laborchemischen, histologischen und mikrobiellen Befunde gesammelt, chronologisch geordnet und schließlich abstrahiert.

Die verwendeten Abbildungen wurden vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Graz zur Verfügung gestellt. Nachdem alle Daten überarbeitet waren, entstanden Tabellen, die die wichtigsten Punkte im Krankheitsverlauf wiedergeben. Die Tabellen fassen den Verlauf der vier Patientinnen zusammen. So lassen sich Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Krankheitsverlauf erkennen. Diese Patientinnen werden im dritten Abschnitt der Arbeit präsentiert.

Die wichtigste Patientin ist hierbei Frau F.T, die an einem kleinzelligen, neuroendokrinen Ovarialkarzinom vom pulmonären Typ im Stadium IV erkrankt war. Außerdem folgt die Beschreibung zweier Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die Teile eines kleinzelligen Karzinoms beinhaltet haben. Bei der zuletzt vorgestellten Patientin handelte es sich um die Entität eines Krukenberg Tumors.

3 Ergebnisse-Resultate

Zunächst wird ein Überblick über das kleinzellige neuroendokrine Karzinom des Ovars bzw. anderer Genitalorgane gegeben.

Daran anschließend folgt die Darstellung von vier konsekutiven klinischen Fällen anhand der zusammengefassten Befunde. Sie wurden in den Jahren 1989 bis 2006 am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe erhoben.

3.1 Das kleinzellige Karzinom des Ovars

Das kleinzellige Karzinom des Ovars wird in der neuesten Ausgabe der WHO Tumorklassifikation der Gruppe der „Gemischten Tumore und Tumorähnlichen Veränderungen“ am Ovar zugeordnet. Beim kleinzelligen Karzinom des Ovars werden nach Roth et al. (2003) zwei unterschiedliche Formen unterschieden:

- Kleinzelliges Karzinom des Ovars, Hyperkalzämischer Typ
- Kleinzelliges Karzinom des Ovars, Neuroendokriner Typ (=pulmonärer Typ).

3.1.1 Hyperkalzämischer Typ

Definition und Epidemiologie

Bei diesem Karzinom handelt es sich um eine sehr seltene und sehr aggressive Form des Ovarialkarzinoms. In der Literatur finden sich nur wenige beschriebene Fälle. Dickersin und Scully (1982) waren die ersten, die diese seltene Entität vorstellten. Das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ macht weltweit deutlich weniger als 1% aller malignen Ovarialtumore aus. Im Gegensatz zu den epithelialen Malignomen des Ovars, tritt es vor allem bei jüngeren Patientinnen auf (vgl. Lee et al., 2006). Young et al veröffentlichten 1994 die bisher größte Studie mit 150 beschriebenen Fällen. Darin wurde das mittlere Alter der Patientinnen mit 23,9 Jahren angegeben. Die jüngste Patientin war zum Diagnosezeitpunkt erst neun Jahre alt, die älteste 43 Jahre. Auch andere Studien zeigten, dass dieses Karzinom vor allem Frauen jüngeren Alters betrifft: Bei Seidman (1995) lag das Durchschnittsalter der 20 beschriebenen Patientinnen bei 24 Jahren, bei Abeler et al. (1988) errechnete sich ein mittleres Alter von 27,5 Jahren. Beinahe zwei

Drittel dieser Ovarialkarzinome wiesen eine hormonelle Aktivität auf. Diese führte zu einer Hyperkalzämie, welche sich nach der operativen Entfernung des Tumors selbständig zurückbildete. Obwohl die Mehrzahl der Patientinnen erhöhte Serumkalziumwerte aufwies, zeigten nur 8% von ihnen klinische Symptome (vgl. Young et al., 1994).

Klinische Symptome des Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ

Das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ weist, wie auch die restlichen Ovarialtumore, keine spezifischen Frühsymptome auf. Die am häufigsten angegebenen Beschwerden sind laut Harrison et al. (2006) Schmerzen im Bereich des Unterbauchs (53%), ein aufgetriebenes Abdomen mit Meteorismus (41%), Veränderungen der Miktionshäufigkeit (17,6%) und der Stuhlgewohnheiten (11,8%), sowie Dyspareunie (11,8%). 30% der Patientinnen weisen Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie auf (vgl. Seidman et al., 1995). Einige Patientinnen zeigen auch einen tastbaren Tumor im Abdomen oder im Bereich des Beckens (vgl. Abeler et al., 1988). Bei Harrison et al. (2006) präsentierte sich knapp jede 5. Patientin ohne jegliche Symptome. Andererseits können die Betroffenen auch Zeichen einer Hyperkalzämie aufweisen. Dazu zählen Polydipsie, Polyurie, gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen. Diesen folgen häufig Lethargie, Apathie und ein allgemeines Schwächegefühl (vgl. Stein et al., 2004). Manche Autoren gehen davon aus, dass es vor allem die mit der Hyperkalzämie assoziierten Symptome sind, die die Patientinnen einen Arzt aufsuchen lassen (vgl. Reed et al., 1995).

Paraendokrine Aktivität

Die Tatsache, dass die Hyperkalzämie nach der chirurgischen Resektion des Tumors ohne weitere therapeutische Intervention zurückging, führte zu der Annahme, dass der Tumor selbst Faktoren produzieren muss, die diese Hyperkalzämie auslösen (vgl. Reed et al., 1995).

Bereits 1994 versuchten Guu und sein Team (1994), diese auslösenden Faktoren zu identifizieren. Sieben Patientinnen mit der Diagnose eines kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ wurden untersucht. Immunhistochemisch wurde das Vorhandensein von Parathormon-related Protein (PTH-rP) überprüft. Die häufigste Ursache einer paraneoplastischen Hyperkalzämie ist nämlich nicht die ektope Produktion von Parathormon (PTH) selbst, sondern dessen Sekretion durch die vorhandenen Tumore. PTH-rP ist ein Hormon, das auch von verschiedenen gesunden Geweben wie der

Epidermis, Fibroblasten, ZNS-Zellen oder der laktierenden Mamma produziert wird. Es übernimmt normalerweise autokrine und parakrine Funktionen. PTH-rP ist in seiner Evolution und seiner Struktur dem Parathormon sehr ähnlich (vgl. Guieu et al., 1994).

PTH-rP führt zu einer Steigerung der Aktivität von Parathormon-Rezeptoren in den Knochen und Nieren. Es bindet an die PTH-Rezeptoren mit der gleichen Affinität wie PTH selbst und führt zu einer gesteigerten osteoklastischen Knochenfunktion und einer vermehrten tubulären Wiederaufnahme von Kalzium aus dem Urin (vgl. Guieu et al., 1994). Somit steigt der Serumkalziumspiegel an. Der genaue Mechanismus dahinter ist aber nach wie vor nicht restlos geklärt. Nach der chirurgischen Resektion des Tumors fällt das Serumkalzium wieder auf normale Werte ab und steigt erst bei Auftreten eines Rezidivs wieder an (vgl. Abeler et al., 1988). William C. Reed et al. (1995) bezeichneten den Serumkalziumspiegel als verlässlichen Parameter, um ein Wiederauftreten der Erkrankung zu erkennen. Ein neuerlicher Anstieg des Serumkalziums zeigt zwar meist ein Rezidiv an, umgekehrt darf aber bei normalen Kalziumwerten eine Rückkehr der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnosen

Die Liste der möglichen Differentialdiagnosen ist lang. Für den Pathologen ist die Diagnosestellung „kleinzelliges Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ“ häufig schwierig. Verwechselt werden kann dieser Tumor histologisch vor allem mit schlecht differenzierten Stromatumoren, Non-Hodgkin Lymphomen, embryonalen Rhabdomyosarkomen, Keimzelltumoren und Granulosazelltumoren (vgl. Abeler et al., 1988).

Histologische Kriterien des Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ

Die Tumore sind höchst undifferenziert und deren Histogenese ungeklärt, es wird sowohl ein epithelialer als auch germinaler oder mesenchymaler Ursprung diskutiert. Viele dieser Tumore zeigten allerdings im Rahmen immunhistochemischer Untersuchungen positive Reaktionen für epitheliale Marker und wiesen zusätzlich auch elektronenmikroskopisch epitheliale Charakteristika auf (vgl. Pautier et al., 2007).

Auch Young et al. (1994) beschreiben in der Analyse ihrer 150 Patientinnen, dass die immunhistochemische Färbung auf eine epitheliale Herkunft hinweist und die elektronenmikroskopischen Untersuchungen dies bestätigen.

Die Tumore wiesen sowohl solide als auch zystische Wachstumsmuster auf. Kleine Zysten sind typisch für den hyperkalzämischen Typ des kleinzelligen Ovarialkarzinoms, sie sind

mit eosinophiler Flüssigkeit gefüllt. Die Zysten wurden von Tumorzellen umringt (vgl. Abeler et al., 1988). Young (1994) und Seidman (1995) beschrieben diese zystischen Anteile als Follikel-ähnliche Räume und fanden sie in ihren Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 80-90%. Die Tumorzellen sind klein, haben runde, hyperchromatische Nuklei und nur spärlich eosinophiles Zytoplasma. Manche Tumore wiesen auch Riesenzellen auf. Die mitotische Aktivität war hoch und lag bei 40 bis 60 Mitosen pro 10 High Power Fields (vgl. Abeler et al., 1988).

Makroskopische Kriterien

Im Allgemeinen sind diese Tumore sehr groß und weisen einen mittleren Durchmesser von etwa 16 Zentimetern auf. Das Gewicht schwankte bei Seidmans Untersuchungen (1995) zwischen 295 und 1850 Gramm. Typischerweise wurden die Tumore von einer Kapsel mit glatter äußerer Oberfläche umgeben. Die Schnittfläche war gelb, bräunlich, manchmal auch grau-weiß und zeigte häufig Hämorrhagien und Nekrosen (vgl. Seidman et al., 1995).

Tumorstadien

In den allermeisten Fällen tritt dieses Karzinom einseitig auf. In der Studie von Young et al. wird in 99% ein unilateraler Befall des Ovars beschrieben, allerdings zeigte sich bei mehr als der Hälfte der 150 Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine Streuung über das Ovar hinaus (vgl. Young et al., 1994). Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorstadien fällt in den Studien sehr unterschiedlich aus, Tabelle 3.1. zeigt die Verteilung der FIGO Stadien bei den vier größten Fallserien mit neuroendokrinen Karzinomen des Ovars.

Tabelle 3.1: FIGO-Tumorstadienverteilung bei den verschiedenen Autoren

n	27	20	17	6
I	19%	45%	59%	33%
II	15%	20%	0%	50 %
III	52%	10%	35%	17%
IV	11%	5%	0%	0%
unbekannt	3%	20%	6%	0%
Quelle:	Pautier et al. 2007	Seidman et al. 1995	Harrison et al. 2006	Abeler et al.1988

Rezidive

Die Mehrzahl der Patientinnen mit kleinzelligem Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ entwickelt bereits früh ein Rezidiv. Die häufigsten Lokalisationen der Rezidive sind hierbei das Becken und das Abdomen. Auch im Bereich der retroperitonealen Lymphknoten treten oft Rezidive auf. Etwas später kommt es dann zum Wiederauftreten des Tumors in der Pleura und auch in den supraklavikulären Lymphknoten (vgl. Harrison et al, 2006).

Überlebenszeit und Prognose

Die Überlebensrate ist noch schlechter als bei den häufigeren Varianten des Ovarialkarzinoms wie zum Beispiel dem serösen Karzinom. So beschreiben Lee et al. nur eine mittlere Überlebenszeit von 13 Monaten nach Diagnosestellung (vgl. Lee et al., 2006). Einzig im seltenen Tumorstadium Ia sind die Chancen der Patientin auf dauerhafte Remission gut. Auch andere Autoren bestätigen die sehr schlechte Prognose dieses Tumors. Bei Pautier et al. (2007) liegt die Gesamtüberlebensrate nach einem Jahr zwar bei 58% und nach zwei und drei Jahren noch bei 49%, diese Zahlen fallen aber nur deshalb besser aus, weil 45% der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen ein FIGO Stadium I aufwiesen und alle aus dieser Gruppe überlebten. Für die restlichen 21 Patientinnen liegt die Überlebenschance nach einem Jahr nur bei 46% und nach zwei und drei Jahren nur noch bei 33%. Alle Patientinnen, die postoperativ einen Resttumor aufwiesen (25,9%), verstarben innerhalb der folgenden zwei Jahre. Außer einem sehr niedrigen Stadium gibt es weitere Faktoren, die die Prognose positiv beeinflussen können. So hat sich gezeigt, dass ein Alter >30 Jahren, ein normales präoperatives Serumkalzium, eine Tumorgöße von <10 cm im Durchmesser, das Fehlen von Riesenzellen im histologischen Bild und eine

operative Tumorresektion mit bilateraler Oophorektomie die Überlebensraten der Patientinnen erhöhen können (vgl. Pautier et al., 2007, Young et al., 1994).

3.1.2 Neuroendokriner Typ des Ovarialkarzinoms

Bei der zweiten Form des kleinzelligen Ovarialkarzinoms handelt es sich um ein Karzinom, dessen Tumorzellen dem kleinzelligen, neuroendokrinen Karzinom der Lunge ähnlich sind. Deshalb sprechen Roth et al. (2003) synonym auch vom kleinzelligen Karzinom des Ovars vom pulmonären Typ. Es wird auf Grund seiner neuroendokrinen Differenzierung den neuroendokrinen Karzinomen zugeordnet.

Neuroendokrine Karzinome -Allgemeines

Laut Müller-Hermelink et al. (2004) entwickeln sich neuroendokrine Karzinome aus Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems. Diese Zellen lassen sich weniger durch ihre embryologische Abstammung oder ihre Lokalisation beschreiben, sondern sind viel mehr durch morphologische Charakteristika, durch spezifische sekretorische Produkte und durch im Zytoplasma vorliegende Proteine gekennzeichnet. Typische morphologische Merkmale, die aber nicht zwingend bei allen neuroendokrinen Tumoren gefunden werden, sind die lichtmikroskopisch oder auch ultrastrukturell nachgewiesenen neuroendokrinen Granula im Zytoplasma. Zu den neuroendokrinen Zellen zählen Zellen mit der Fähigkeit zu Neurotransmitter-, Neuromodulator- oder Neuropeptid-Hormon Produktion, weiters Zellen mit sehr dichten sekretorischen Granula, aus welchen die Hormone nach externen Stimuli freigesetzt werden, und Zellen ohne Axone und Synapsen (vgl. Barakat et al., 2004). Um neuroendokrine Zellen mit Sicherheit identifizieren zu können, ist die molekulare Bestimmung von Markermolekülen unumgänglich. Dazu zählen in erster Linie die Chromogranine A, B und C und das sekretorische Protein HSL-19 (vgl. Müller-Hermelink et al., 2004).

Die Gruppe der neuroendokrinen Tumore, die aus diesen neuroendokrinen Zellen entstehen kann, ist groß und sehr heterogen. Zu den neuroendokrinen Tumoren zählen das kleinzellige Lungenkarzinom, die Karzinoide, nicht-karzinoide gastroenterologische oder pankreatische Tumore (wie Insulinome, Gastrinome oder VIPome), Katecholamin-sezernierende Tumore (wie Phäochromozytome, Paragangliome), das medulläre Schilddrüsenkarzinom, Zirbeldrüsentumore und Merkelzelltumore (vgl. Barakat et al., 2004).

Durch die Sekretion der endokrin wirksamen Polypeptide kann es bei neuroendokrinen Tumoren oder Karzinomen zu typischen klinischen paraneoplastischen Syndromen kommen. Fehlen die charakteristischen Symptome, schließt das die Möglichkeit des Vorliegens eines neuroendokrinen Tumors allerdings nicht aus (vgl. Müller-Hermelink et al., 2004).

Neuroendokrine Karzinome des weiblichen Genitaltrakts

Maligne neuroendokrine Tumore sind im weiblichen Genitaltrakt zwar häufiger als in den männlichen Genitalorganen (vgl. Eichhorn et al., 2001), machen aber insgesamt weniger als 2% aller gynäkologischen Malignome aus. Am häufigsten kommen sie im Bereich der Cervix uteri vor. Sie können allerdings auch im Endometrium, in den Ovarien, in den Tuben, in der Vagina oder in der Vulva auftreten (vgl. Crowder et al., 2007). Die kleinzelligen Karzinome des Genitaltrakts können mikroskopisch nicht von denen der Lunge unterschieden werden. Die neuroendokrine Differenzierung wird durch bestimmte histologische Wachstumsmuster, durch ihre Argyrophilie, durch elektronenmikroskopische Darstellungen und durch die Expression neuroendokriner Marker (Chromogranin, Leu 7, Neuronenspezifische Enolase und Synaptophysin) ersichtlich (vgl. Crowder et al., 2007, Fukunaga et al., 1997).

Patientinnen, die an einem kleinzelligen Karzinom des Genitaltrakts erkrankt sind, können sich laut Crowder et al. (2007) völlig asymptomatisch präsentieren, sie können aber auch vaginale Blutungen, lokalisierte Unterbauchschmerzen, Meteorismus oder Symptome durch Metastasen aufweisen. Diese Arbeit zeigte auch auf, dass die ersten Metastasen in den regionalen Lymphknoten auftreten. Die hämatogene Streuung führt später zu Absiedelungen in Leber, Lunge und Knochen.

Neuroendokrine Karzinome zeigen in der Regel einen sehr aggressiven Verlauf, neigen zur extensiven lokalen Invasion und zur frühen Absiedelung in Form von Fernmetastasen. Paraneoplastische Syndrome im Rahmen von neuroendokrinen Karzinomen sind bei Crowder et al. (2007) in Form eines Cushing Syndroms durch ektope Produktion von ACTH beim kleinzelligen Karzinom der Vagina und als inadäquate Sekretion von ADH beim kleinzelligen Karzinom des Ovars beschrieben worden. Ebenso finden sich in der Literatur Berichte über Cushing Syndrome, die im Rahmen von kleinzelligen Karzinomen der Cervix uteri aufgetreten sind (vgl. Hashi et al., 1996)

Subgruppen des neuroendokrinen Karzinoms des Ovars

Zu den malignen neuroendokrinen Tumoren des Ovars zählt neben dem kleinzelligen Ovarialkarzinom auch noch das großzellige neuroendokrine Ovarialkarzinom. Beide weisen eine sehr schlechte Prognose auf und sind oft mit konventionellen epithelialen Tumoren assoziiert (vgl. Eichhorn et al., 2001).

3.2 Das kleinzellige neuroendokrine Karzinom des Ovars

Definition und Epidemiologie

Das kleinzellige neuroendokrine Ovarialkarzinom wird, wie bereits zuvor erwähnt, auf Grund seiner histologischen Ähnlichkeit mit dem kleinzelligen Karzinom der Lunge, auch als pulmonärer Typ des kleinzelligen Karzinoms des Ovars bezeichnet (vgl. Roth et al., 2003).

Bei dieser Entität handelt es sich um ein sehr seltenes Karzinom. In der bisherigen Literatur finden sich lediglich 13 beschriebene Fälle. Es handelt sich dabei um ein Karzinom, das Frauen im mittleren und höheren Alter betrifft und eine sehr schlechte Prognose aufweist (vgl. Eichhorn et al., 2001).

Der erste Bericht über das kleinzellige neuroendokrine Karzinom des Ovars erfolgte 1992 durch Eichhorn et al. Dieses Team beschrieb eine Serie von elf Fällen mit primärem Ovarialkarzinom, wobei diese Karzinome aus Zellen bestanden, die identisch mit denen des kleinzelligen Lungenkarzinoms waren. Die Erkrankung betraf Frauen zwischen dem 28. und dem 85. Lebensjahr, das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren. Die Patientinnen präsentierten sich vor allem mit abdominellen Schmerzen und/ oder einer Schwellung im Bereich des Abdomens oder sie zeigten einen tastbaren pelvinen Tumor.

Die Tumore waren zumeist solide, zeigten aber einen variablen Anteil an zystischen Komponenten. Viele der gefundenen Tumore waren zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung bereits sehr groß und erreichten einen maximalen Durchmesser von 26 cm.

Histopathologische Kriterien

Histologisch finden sich Tumorzellen wie beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Roth et al. (2003) beschreiben neoplastische Zellen mit Nuklei, die feingetüpfeltes Chromatin, und fehlende oder sehr unscheinbare Nukleoli aufweisen und oft Verformungen, ein sogenanntes „molding“, zeigen. Die Nuklei sind rund bis oval und hyperchromatisch (vgl.

Fukunaga et al., 1997). Die Tumorzellen bilden oft dicht gepackte Zellnester und gelegentlich inselförmige oder trabekelartig angeordnete Strukturen (vgl. Eichhorn et al., 1992). Das Zytoplasma ist sehr spärlich und hell und außerdem von eosinophiler oder amphophiler Farbe. Die mitotische Aktivität war hoch und betrug 38 pro 10 HPF (high power fields).

Das histologische Bild der Patientin von Fukunaga (1997) zeigte zwei dominierende Proliferationsmuster: Ein karzinoides Wachstumsmuster mit trabekulären, tubulären, glandulären und inselförmigen Mustern und ein dicht gepacktes Zellbild mit zentralen Koagulationsnekrosen und teils drüsigen Formationen. Diese beiden Proliferationsmuster haben einander durchwachsen.

Makroskopische Kriterien

Makroskopisch zeigten sich solide Tumore mit unterschiedlich ausgeprägten kleineren zystischen Komponenten. Der mittlere Durchmesser betrug 13,5 cm bei einer Spanne von 4,5 bis 26 cm (vgl. Eichhorn et al., 1992). In den Berichten von Fukunaga et al. (1997) sind die Schnittflächen dieser Tumore von gelblich-weißer Farbe und weisen geringe zystische Komponenten sowie Nekrosen und Hämorrhagien auf.

Ursprung dieser Entität

Alle bisher dokumentierten Fälle traten gemeinsam mit anderen konventionellen Karzinomen oder zumindest Komponenten von anderen Karzinomen auf. Fukunaga et al. (1997) beschrieben elf Karzinome dieser Entität. In fünf Fällen fanden sie gleichzeitig endometrioide Karzinome, drei mal traten Tumore mit atypischen muzinösen Drüsen auf, zwei neuroendokrine Karzinome waren mit Brenner Tumoren assoziiert und ein Karzinom zeigte auch Bereiche mit squamöser Differenzierung. Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass die neuroendokrinen Karzinome des Ovars ihren Ursprung vom Oberflächenepithel des Ovars nehmen. Dieser Auffassung ist auch Kupryjańczyk (1997), welcher in seiner Übersicht über neuroendokrine Tumore des Ovars das kleinzellige neuroendokrine Karzinom am ehesten Neoplasmen des Oberflächenepithels zuordnete, welche die Möglichkeit zur neuroendokrinen Differenzierung haben. Der tatsächliche Ursprung dieser Tumore ist aber nach wie vor nicht gesichert.

Fukunaga et al. (1997) untersuchten anhand einer Patientin mit kleinzelligem neuroendokrinen Ovarialkarzinom vom pulmonären Typ genauer die mögliche Histogenese dieses Tumors. Das Team um Fukunaga hält es für möglich, dass die

kleinzelligen neuroendokrinen Karzinome des Ovars von Stammzellen oder von multipotenten Zellen des Oberflächenepithels abstammen, welche sowohl die Möglichkeit zur neuroendokrinen, als auch zur glandulären Differenzierung haben. Die Gruppe schließt auch nicht aus, dass die Tumorzellen aus neuroendokrinen Zellen des nicht neoplastischen Oberflächenepithels oder aus neoplastischen muzinösen oder endometrioiden Tumoren hervorgehen. Selbst die Möglichkeit eines Teratoms als Ursprung konnte nicht ausgeschlossen werden.

Differentialdiagnosen

Fukunaga et al. (1997) zählten zu den Differentialdiagnosen dieses Karzinoms Metastasen eines kleinzelligen Karzinoms der Lunge oder auch anderer Organe, das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ, Karzinoide und primitive neuroektodermale Tumore. Unterschiede zwischen den beiden kleinzelligen Karzinomen des Ovars sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Tabelle 3.2: Unterschiede der kleinzelligen Ovarialkarzinome

	pulmonärer Typ	hyperkalzämischer Typ
Alter –Jahre	28-85 Jahre (Ø 59 a)	14 Monate – 44 Jahre (Ø 24a)
Hyperkalzämie	fehlt	in 2/3 positiv
Bilateraler Befall	45%	1%
Histologische Charakteristika		
• Follikel-ähnliche Strukturen	selten	typisch
• Endometrioid, Brenner	>50 %	fehlen
• Nuklei	gleichmäßig verteilt	grob gruppiert
Nukleoli	unauffällig	deutlich
DNA in der Flow-Zytometrie	Aneuploid in 63%	immer diploid
adaptiert nach Eichhorn und Young (2001)		

Therapieansätze

Das Therapieschema orientiert sich auf Grund der Ähnlichkeit im biologischen Verhalten und der histologischen Merkmale am Therapieschema des kleinzelligen Lungenkarzinoms (Small Cell Lung Cancer, SCLC).

Das kleinzellige Lungenkarzinom ist ein aggressiv wachsender Tumor und stellt gleichzeitig den häufigsten malignen Tumor neuroendokriner Herkunft dar. Das SCLC wird in zwei Stadien eingeteilt, man unterscheidet ein "Limited Disease" (LD), also ein frühes Erkrankungsstadium von einem "Extensive Disease" (ED), einem fortgeschrittenen

Stadium. Die LD-Form inkludiert nur den Primärtumor und befallene lokoregionäre Lymphknoten, die mit einem Radiotherapie-Feld bestrahlt werden können. Alle Tumore, die sich über den Brustraum ausgedehnt haben, oder mit einem Radiotherapie-Feld nicht bestrahlt werden können, sowie Tumore, die mit einem malignen Pleuraerguss assoziiert sind, gelten bereits als „Extensive Disease“. Das kleinzellige Lungenkarzinom gilt bei den meisten Patienten/innen schon ab dem Zeitpunkt seiner Diagnose als metastasierte Erkrankung, weshalb die Chemotherapie Eckpfeiler der Behandlung ist. In frühen Stadien wird die Chemotherapie mit einer Strahlentherapie kombiniert, bei fortgeschrittenen Tumoren ist sie die alleinige Therapieoption. Das kleinzellige Lungenkarzinom gilt als sehr chemosensitiv und zeigt bei lokalisierten Formen Ansprechquoten von 80-90%. Selbst beim Vorliegen von „Extensive Disease“ sprechen noch 50-60% der Tumore auf die Behandlung an. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten/innen mit frühen Stadien und mit konkomitanter Radiochemotherapie beträgt zwischen 18 und 23 Monaten. Patienten/innen, die bereits ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, haben eine mittlere Überlebenszeit von circa 10 Monaten. Die Chemotherapien, die zum Einsatz kommen, basieren meist auf platinhaltigen Substanzen. Auch wenn die Evidenz nicht sehr groß ist, kommen viele Studien doch zu dem Schluss, dass platinhaltige Chemotherapieschemata bessere Resultate als nicht-platinhaltige einbringen. Das am häufigsten verwendete Regime ist die Kombination von Cisplatin und Etoposid. Es kommt bevorzugt zum Einsatz und gilt als Standardschema für begleitende Radiotherapien. Die Dosierung beinhaltet im Regelfall 80 mg/m² Cisplatin am ersten Tag und 120 mg/m²/Tag Etoposid am ersten bis dritten Tag, in 3-wöchigen Abständen. Normalerweise wird die Chemotherapie nur für relativ kurze Zeit, etwa für vier bis maximal 6 Zyklen verabreicht, da das Überleben durch eine anhaltende Gabe der Chemotherapeutika nicht verbessert wird, die Toxizität der Substanzen allerdings zunimmt und einen nachteiligen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten/innen ausübt (vgl. Giaccone et al., 2007).

Da Patienten mit SCLC gut auf die Kombinationstherapie mit Etoposid und Cisplatin ansprechen, entschieden zuerst Moertel et al. (1991) und danach Fjällskog et al. (2001), diese Kombination auch bei anderen neuroendokrinen Tumoren als dem kleinzelligen Lungenkarzinom anzuwenden. Moertel et al. untersuchten Etoposid und Cisplatin an 45 Patienten/innen mit bereits metastasierten neuroendokrinen Karzinomen. Dabei wurden täglich 130mg/m² Etoposid an drei aufeinander folgenden Tagen und 45 mg/m²/Tag Cisplatin am 2. und 3. Tag verabreicht. Zusätzlich wurden zu jedem Zyklus entsprechende Antiemetika verordnet. Die Zyklen wurden alle vier Wochen in der gleichen Dosis wiederholt und nur reduziert, wenn die Substanzen eine ausgeprägte Toxizität entwickelt

hatten. Vor allem die depressive Wirkung auf das hämatopoetische System und die Nephrotoxizität der Chemotherapeutika hatten einen limitierenden Effekt. In der Studie von Moertel et al. zeigten Patienten/innen, die an einem anaplastischen neuroendokrinen Karzinom erkrankt waren, ein gutes Ansprechen auf diese Kombination und bei 67% der Fälle konnte eine partielle oder komplette Remission beobachtet werden. Keine guten Ergebnisse konnten allerdings bei den Patienten/innen erzielt werden, die an einem Karzinoid oder einem Inselzellkarzinom erkrankt waren (vgl. Moertel et al., 1991).

Zehn Jahre später starteten Fjällskog et al. eine Studie mit 36 Patienten/innen, die ebenfalls an neuroendokrinen Karzinomen erkrankt waren. Alle Tumore waren entweder schlecht differenziert oder zeigten ein sehr schnell progressives klinisches Verhalten. Alle Patienten/innen hatten bereits Metastasen entwickelt. In dieser Studie wurde auf Grund der hohen Toxizität der Substanzen die Dosis von Etoposid reduziert. Fjällskog et al. verabreichten 100mg/m²/Tag Etoposid an drei aneinander folgenden Tagen und kombinierten dies mit Cisplatin 45mg/m²/Tag am jeweils zweiten und dritten Tag. Dieser Zyklus wurde alle vier Wochen wiederholt.

Das Team erreichte eine Ansprechquote von 50-56%, mit einer mittleren Ansprechdauer von neun Monaten. Dabei profitierten Patienten/innen mit „Forgute“-Tumoren (neuroendokrine Tumore mit Ursprung in Thymus, Lunge, Pankreas, Magen, (vgl. O'Dorisio et al., 2007)) und endokrinen Pankreas-Tumoren am meisten von der Kombinationstherapie. Die mittlere Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose an betrug 38 Monate, die Überlebenszeit seit Beginn der Therapie mit Cisplatin und Etoposid 19 Monate (Spannweite 0-88 Monate). Das sind relativ kurze Überlebenszeiten, wie das die Studienautoren auch erwarteten, da es sich ausschließlich um Tumore mit sehr aggressivem Wachstum, schlechter Differenzierung und solche in fortgeschrittenen Stadien handelte. Als limitierender Faktor bleibt jedoch die nephrotoxische Wirkung der Präparate (vgl. Fjällskog et al., 2001).

3.3 Klinischer Verlauf einer Patientin mit neuroendokrinem kleinzelligem Ovarialkarzinom

Der nun folgende Abschnitt präsentiert die gesammelten Daten und den Verlauf der damals 55-jährigen Patientin T. F., die in den Jahren 2004 und 2005 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Medizinischen Universität Graz in Behandlung stand.

Dazu wurde eine Tabelle, die den relevanten klinischen Verlauf von Frau F.T. widerspiegelt, erstellt. Die Besonderheit im Verlauf dieser Patientenhistorie war eine ausgeprägte Hypokaliämie, mit der die Patientin primär auffällig wurde. Erst durch diese Elektrolytentgleisung wurde eine gründliche Exploration der Patientin durchgeführt. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen wurde ein suspekter Adnextumor festgestellt. Die Diagnose eines Ovarialkarzinoms wurde nach der operativen Resektion und der histologischen Untersuchung des gewonnenen Materials gestellt. Die ausgeprägte Hypokaliämie erklärte sich durch die paraneoplastische, hormonelle Aktivität des vorliegenden Tumors. Es ist erst der zweite Bericht darüber, dass im Rahmen eines neuroendokrinen, kleinzelligen Karzinoms des Ovars eine ektope Produktion von ACTH beobachtet wurde. Brown und Lane veröffentlichten 1965 einen Artikel, in dem sie über eine Patientin berichteten, die sich mit Symptomen eines Cushing Syndroms präsentierte und bei der schließlich ein maligner Tumor des Ovars als Ursache dafür erkannt wurde (vgl. Brown et al., 1965).

Auch die von uns vorgestellte Patientin präsentierte sich mit den Symptomen eines Cushing Syndroms. Frau F. gab eine in letzter Zeit zunehmende Müdigkeit und ausgeprägte Muskelschwäche an. Bei der physischen Untersuchung waren außerdem deutliche Gesichts- und Unterschenkelödeme sowie akneiforme Hautveränderungen auffällig, die sich vor allem am Dekolleté manifestierten. Außerdem zeigte die Patientin als Ausdruck eines inzipienten Hirsutismus eine zunehmende Bartbehaarung im Bereich der Oberlippe. Die Labordiagnostik ergab neben einer ausgeprägten Hypokaliämie mit einem Wert von nur 1,6 mmol/l (Normwerte Kalium im Serum: 3,5-5,0 mmol/l) auch eine Hyperglykämie von 163 mg/dl (Normwert <110 mg/dl) als Nüchternblutzuckerwert. Außerdem fand sich ein deutlich erhöhter Serumcortisol-Spiegel mit 750 ng/ml (Norm: 70-250 ng/ml) und ein erhöhtes Plasma-ACTH mit 303 pg/ml (Normwerte basal: 10-50 pg/ml). Die Patientin wurde auf Grund dieser Befunde stationär aufgenommen und

gründlich hinsichtlich der möglichen Ursache untersucht. Eine durchgeführte Computertomographie des Abdomens und Beckens ergab zystische Veränderungen in beiden Ovarien mit einem maximalen Durchmesser von 6 cm sowie ein 2,9 cm im Durchmesser haltendes Lymphknotenkonglomerat paracaval. In der kontrastmittelgestützten Aufnahme zeigten sich außerdem zwei Kontrastmittel aufnehmende Läsionen im VI. Lebersegment. Durch die gynäkologische Tastuntersuchung erhärtete sich die Verdachtsdiagnose des suspekten Adnextumors.

Um die Patientin auf die bevorstehende Operation vorzubereiten, erhielt sie bereits präoperativ eine Kaliumsubstitution von 300 mval pro Tag und als Therapie des Hypercortisolismus intravenös bis zu 900 mg Ketokonazol und bis zu 12 g Mitotane pro Tag. Damit konnte der Kaliumspiegel am Tag der Operation auf einen Wert von 2,7 mmol/l angehoben werden.

Drei Wochen, nachdem die Patientin an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde vorstellig wurde, erfolgte die Operation und chirurgische Resektion des Tumors. Die Operation beinhaltete eine abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie, sowie eine Omentektomie, Appendektomie und die Exzision der vorliegenden Bauchwandmetastasen sowie Teilen des Peritoneums der linken Beckenwand. Die Präparate wurden an die Universitätsklinik für Pathologie des LKH Graz gesandt.

Die endgültige histologische Diagnose lautete: primäres, neuroendokrines, kleinzelliges Ovarialkarzinom vom pulmonären Typ, Grading 3-4, FIGO IV mit Metastasen in beiden Tuben, der Appendix und dem Peritoneum.

Der klinische Zustand der Patientin besserte sich etwas nach dem operativen Eingriff. Die Ödeme wurden geringer und die Patientin wurde zusehends mobiler. Auch die Laborparameter verbesserten sich. Der Serumkaliumspiegel fiel nur noch selten unter einen Wert von 3,0 mmol/l. Eine Normalisierung konnte dennoch nicht erreicht werden. Deshalb wurde die orale Kaliumsubstitution noch für weitere 30 Tage nach der Operation beibehalten. Im Zuge eines interdisziplinären Tumorboards am achten postoperativen Tag fiel die Entscheidung, der Patientin eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid zu verabreichen. Die Verabreichungsmenge und die Dauer der Chemotherapie richteten sich dabei nach dem für das kleinzellige Lungenkarzinom üblichen Therapieschema. Frau F. erhielt Etoposid 130mg/m² am ersten Tag des Zyklus und Cisplatin 25mg/m²/Tag an den Tagen 1-3 jedes Zyklus. Der Zyklus wiederholte sich alle drei Wochen, insgesamt wurden unserer Patientin sechs Durchgänge dieser Chemotherapie verabreicht.

Bereits einen Tag nach dem ersten Chemotherapiezyklus stiegen die Kaliumwerte weiter an. Alle Kaliumwerte, die ab diesem Tag erhoben wurden, wiesen einen Wert von $\geq 3,5$ mmol/l auf. Auf Grund der anhaltenden Substitution waren die Werte meist sogar im höheren Normbereich angesiedelt. Eine Woche nach Beginn des ersten Chemotherapiezyklus entwickelte die Patientin eine Leukozytopenie mit einem Leukozytenwert von nur $1,17 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Normwert: $4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$) und einen Anteil an neutrophilen Granulozyten von 49% (Normwert: 50-70%). Als die Patientin dann ein neutropenisches Fieber mit Maximalwerten von $38,3^\circ\text{C}$ aufwies, verabreichte man ihr 48 Millionen I.E. Filgrastim für vier Tage. Außerdem entwickelte Frau F. ein Erysipel im Narbengebiet der drei Wochen zurückliegenden Operation, mit massiven Entzündungswerten und einem maximalen Wert des C-reaktiven Proteins von 315,9 mg/l (Norm: 0-8 mg/l). Antibiotisch erhielt die Patientin intravenös Tazonam 4g/0,5g dreimal täglich für sechs Tage.

Durch diese Therapie erholte sich die Patientin und konnte 30 Tage nach ihrer Aufnahme aus der stationären Pflege entlassen werden. Nach der Implantation eines Port-a-Cath Systems erhielt die Patientin die weiteren fünf Chemotherapiezyklen im Rahmen ambulanter Besuche. Die Patientin tolerierte die Therapie ohne größere Nebenwirkungen. Einmal zeigte die Patientin Beschwerden eines Harnwegsinfekts, der aber ohne medikamentöse Behandlung abklang. Vier Monate nach der Entlassung aus der stationären Pflege, eine Woche nach dem vierten Chemotherapiezyklus, erlitt die Patientin einen Hinterwandinfarkt. Sie überstand diesen ohne bleibende Beeinträchtigung. Knapp sechs Monate nach der Operation wurde Frau F. die vorerst letzte Chemotherapie verabreicht. Etwas mehr als 6 Monate blieb die Patientin daraufhin rezidiv- und weitgehend beschwerdefrei. Danach kam es zum Wiederauftreten der Erkrankung. Die Therapie dieses platinresistenten Rezidivs erfolgte mittels Caelyx und später Topotecan. Noch einmal erholte sich die Patientin von ihrer Erkrankung und zeigte ein Ansprechen auf die Therapie. Schließlich entwickelte Frau F. jedoch zunehmend Komplikationen: eine neu aufgetretene paraaortale Metastase führte zu einem progredienten Harnstau, außerdem zeigte die Patientin rezidivierende Port-a-Cath Infektionen, welche die Explantation des Systems nötig machten. Eineinhalb Jahre nach der Diagnose kam es zur weiteren Tumorprogression mit Entwicklung von Lebermetastasen und einer erneuten Peritonealkarzinose. Außerdem entwickelte die Patientin wiederum eine Hypokaliämie. Daraufhin wurde Frau F. nur noch symptomatisch und analgetisch behandelt und erlag schließlich 20 Monate nach der Operation ihrem Tumorleiden.

Tabelle 3.4 zeigt eine tabellarische Darstellung des klinischen Verlaufs der Patientin F.T mit neuroendokrinem, kleinzelligem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV. Die Tabelle beginnt mit dem Tag -22, dem Tag, an dem Frau F.T. das erste Mal am LKH Graz vorstellig wurde. Tag 0 markiert hierbei den Zeitpunkt der Operation und somit den Tag, an dem intraoperativ die histologische Diagnose gestellt wurde. Die Tage +1 bis +601 fassen den Verlauf der Krankheit bei dieser Patientin, die aufgetretenen Komplikationen und die wesentlichen medizinischen Handlungen bis zu ihrem Tod zusammen.

Die mittlere Spalte der Tabelle beinhaltet vor allem erklärende Bemerkungen, Ergänzungen zu den Stichworten und genauere Ausführungen des Verlaufs sowie der nötigen Maßnahmen im Rahmen ihrer Erkrankung.

Im rechten Teil der Tabelle finden sich stets die minimalen und maximalen Serum-Kaliumwerte, die bei dieser Patientin in verschiedenen Behandlungsstadien erfasst wurden.

Ein Überblick über die Schwankungen der Kaliumwerte ist vorab in Tabelle 3.3 zusammengefasst.

Tabelle 3.3: Verlauf der Hypokaliämie vom Tag-22 bis +29 bei der 1. Patientin mit neuroendokrinem, kleinzelligem Ovarialkarzinom

Datum	Kalium(mmol/l) morgens	Kalium (mmol/l) mittags	Kalium abends (mmol/l)
Tag -22	-	1,6	1,8
Tag 0	-	2,7	-
Tag +15	3,2	3,4	-
Tag +29	4,4	-	-

-22: Tag der Aufnahme

0: Operationsdatum

+15: Tag der ersten Chemotherapie

+29: Tag vor der Entlassung

Normwert Kalium im Serum: 3,5-5,0 mmol/l

Daran anschließend werden in den Abbildungen 3.1 bis 3.5 die histologischen Bilder des Ovarialkarzinoms dieser Patientin präsentiert.

Tabelle 3.4: Tabellarische Darstellung des klinischen Verlaufs der Patientin F.T mit neuroendokrinem, kleinzelligem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium IV

Tag	Klinisch relevante Ereignisse	Bemerkungen	Kalium*
-22	Symptome: Cushingoides Erscheinungsbild Diagnostik: Serumcortisol Spiegel, Plasma-ACTH:	zunehmende Müdigkeit, Gesichts- und Unterschenkelödeme, Muskelschwäche, akneiforme Hautveränderungen Hyperglykämie (163mg/dl), Hypertension Hirsutismuszeichen an Oberlippe Hypokaliämie: K1,6mmol/l (norm 3,5-5,0 mmol/l) Nüchternblutzucker: 163 mg/dl LDH 533, ASAT 48,ALAT 102, γGT 545 Cortisol: 750ng/ml (norm 70-250 ng/ml) ACTH 303 pg/ml (norm basal 10-50 pg/ml)	minimal 1,6 mmol/l maximal 4,8 mmol/l
-17	Präoperatives Staging: CT- Abdomen/ Becken Gynäkol. Untersuchung	CT Abdomen/Becken: Zysten in beiden Ovarien, max. Durchmesser 6cm; 2,9 cm großes Lymphknotenkonglomerat paracaval; 2 Kontrastmittel aufnehmende Läsionen im Segment VI der Leber Suspekter Adnextumor	
-1 Tag 0	Operationsvorbereitung: Kalium-Substitution Therapie des Hypercortisolismus Operation: Exstirp. uteri cum adn. bil., Omentektomie, Appendektomie, Exzision der Bauchwandmetastase histologische Diagnose:	300 mvals/d Ketokonazol bis 900mg/d Mitotane 12g/d Intraoperativ: Diagnose von Lebermetastasen (FIGO IV) Primäres, undifferenziertes, neuroendokrines kleinzelliges, Ovarialkarzinom vom pulmonären Typ Grading 3-4 Metastasen in beiden Eileitern, der Appendix und dem Peritoneum	minimal 2,7 mmol/l maximal 3,0 mmol/l
+1 +8	Postoperativer Verlauf: Laborkontrollen Kalium mind. 2xtäglich Zustand der Patientin: Tumorboard:	Hypokaliämien mit einem Minimalwert von 2,3 mmol/l Ödeme gleichbleibend, mäßiger Allgemeinzustand (Kamofsky 60), beginnende Nahrungsaufnahme und Mobilisierung Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid	minimal 2,3 mmol/l maximal 4,8 mmol/l
+14 +20	1. adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid Etoposid 130mg/m2/d Tag 1 alle 3 Wochen Cisplatin 25mg/m2/d Tag1-3 alle 3 Wochen Soorstomatitis: Komplikationen nach dem 1. Zyklus:	Insgesamt 6 Zyklen geplant Therapie mit Mykostatatin Lösung (Nystatin) neutropenisches Fieber (max 38,3°C,) Erysipel im OP-Narbenbereich (CRP max 315,9/ Norm: 0-8 mg/l)	minimal 2,9 mmol/l maximal 5,3 mmol/l
	Therapie:	Verlegung ins Isolierungszimmer Tazonam 4g/0,5g 3x tgl., Neupogen 48 Mio IE pro Tag	
+30 +42 +49 +77 +83 +110 +117 +138 +169 +360 +458 +520 +527 +538 +557 +601	Entlassung Legen eines Port-a-cath Systems 2. Zyklus Cisplatin + Etoposid für 3 Tage 3.Zyklus Cisplatin + Etoposid für 3 Tage Harnwegsinfekt 4.Zyklus Cisplatin und Etoposid für 3 Tage Hinterwandinfarkt 5. Zyklus Cisplatin und Etoposid für 3 Tage 6.Zyklus Cisplatin und Etoposid für 3 Tage Rezidiv Chemotherapie des Rezidivs Harnwegsinfekt Stationäre Aufnahme wegen Lumboischialgien Port-a-cath Infektion Erneute Port-a-cath Infektion Tumorprogression Patientin verstirbt am Tumorleiden	Keine Infektionszeichen, Leukozyten und neutrophile Granulozyten im Normbereich ambulant klinisch Tumorremission Observanz, Tavanic p.o., Kalioral Caelyx, Topotecan iv. Harnstau III° rechts durch Progression mit einer paraaortalen Metastase Durogesic 25 µg/h, Novalgin, Vendal Saft Augmentin 1g 2x tgl. p.o Pseudomonas aeruginosa positiv, 2,2gFortum i.v., Port-a-cath Explantation Lebermetastasen, Peritonealcarcinose, Hypokaliämie	

Abbildung 3.1 bis 3.5 zeigen die histologischen Bilder des kleinzelligen Ovarialkarzinoms von Frau T. F.

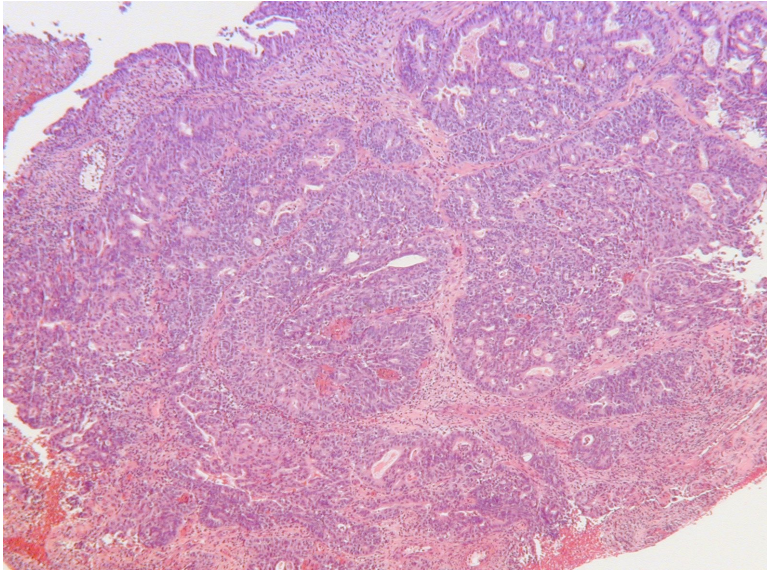


Abbildung 3.1: Übersicht, HE-Färbung

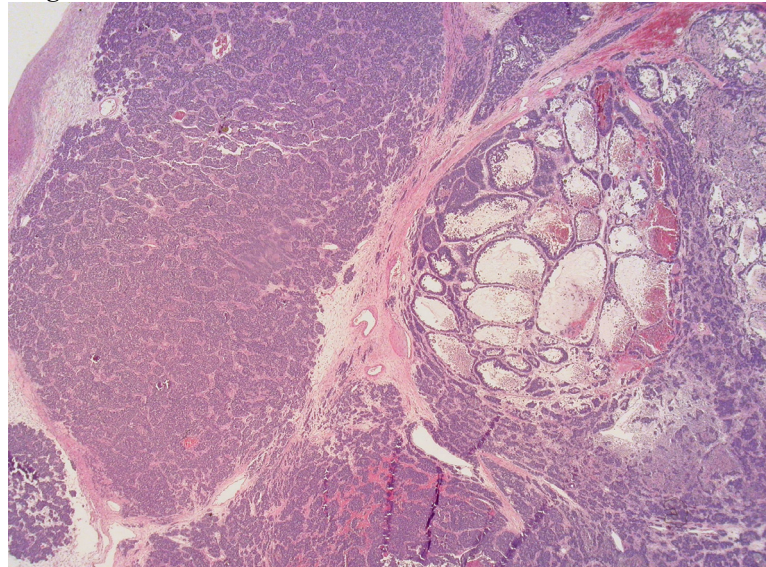


Abbildung 3.2: Ovar mit ausgeprägten Infiltraten eines malignen Tumorgewebes

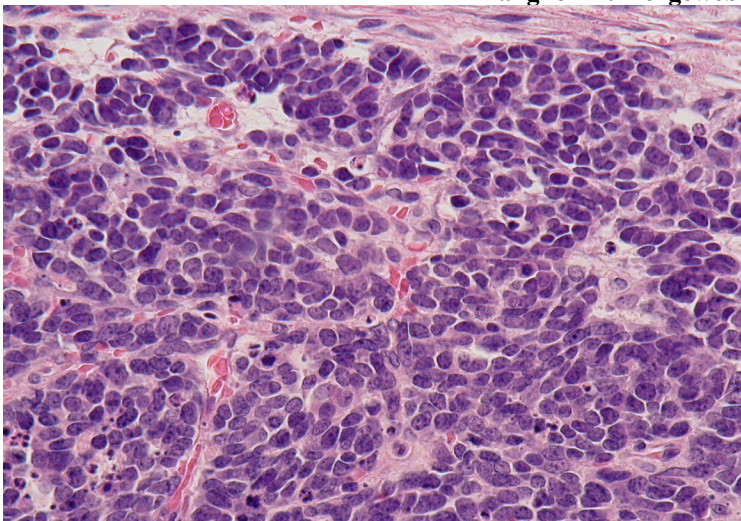


Abbildung 3.3: Tumorzellen zeigen hyperchromatische, rund-ovale Kerne und sehr wenig Zytoplasma

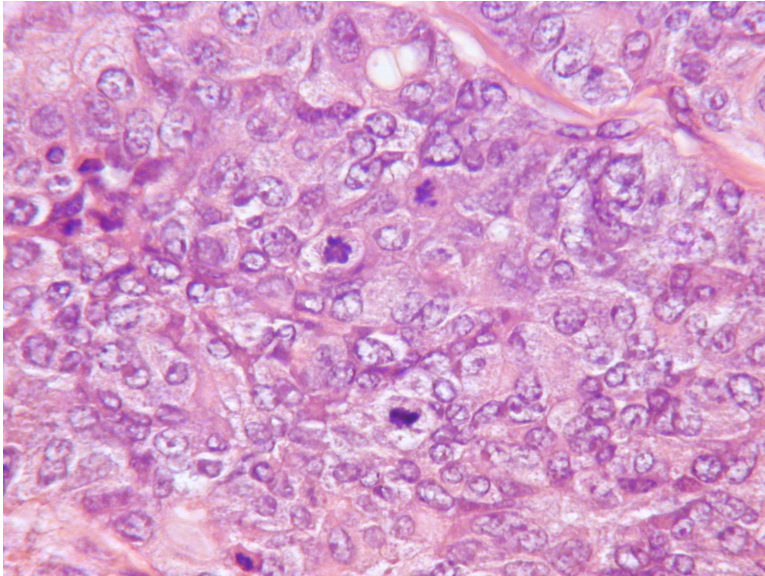


Abbildung 3.4: zahlreiche Mitosefiguren und Apoptosen

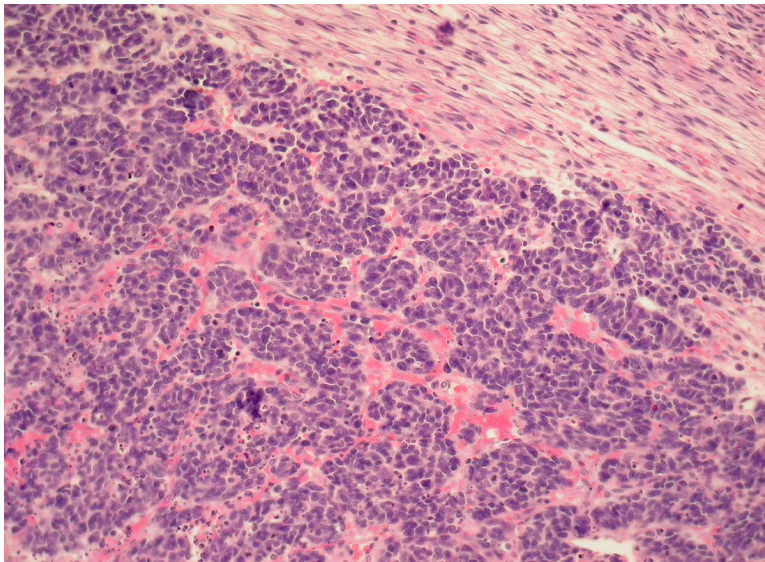


Abbildung 3.5: morphologisch zeigen die Tumorzellen eine neuroendokrine Differenzierung

Diese Bilder wurden mir freundlicherweise von Univ.-Prof. Dr. Peter Regitnig vom Institut für Pathologie am Universitätsklinikum der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt.

Histologischer Befund von Univ.-Prof. Dr. Moinfar :

[...], In zahlreichen Proben des Ovars (Adnexe links) finden sich ausgedehnte Infiltrate eines malignen Tumorgewebes. Es sind solide Tumorformationen zu erkennen, welche aus primitiven Tumorzellen bestehen. Zahlreiche Mitosefiguren. Zahlreiche Apoptosen. Die Tumorzellen zeigen hyperchromatische rund ovale Kerne und sehr wenig Zytoplasma, auch isoliert liegende Tumorzellen. Fokal lassen sich rosettenaehnliche Strukturen erkennen. Mehrfach lassen sich Lymphgefäesseinbrüche erkennen. In weiteren Abschnitten hochgradige Polymorphie der Tumorzellen, wobei die Tumorzellen ueberwiegend hyperchromatische Kerne mit zum Teil irregulaeren Kernmembranen aufweisen. Abschnittsweise lassen sich auch spindelzellige Tumorformationen erkennen.

In weiteren Abschnitten trabekelartig angeordnete maligne epitheliale Tumorformationen. Morphologisch zeigen die Tumorzellen eindeutig eine neuroendokrine Differenzierung. Es sind keine mikrofollikulaeren oder makrofollikulaeren Strukturen zu erkennen (die man ueblicherweise bei einem kleinzelligen Karzinom, hypercalcaemischer Typ sieht). Im Stroma abschnittsweise myxoide Auflockerung. Obwohl die Tumorzellen ueberwiegend einzellig sind, lassen sich immer wieder eine grosszellige Tumorkomponente mit zum Teil bizarr geformten Kernen feststellen. Auch multiple Veneneinbrüche erkennbar. Der Tumor zeigt keine eindeutige adenomatoese Differenzierung. Auch keine seroese Differenzierung feststellbar. In weiteren Abschnitten zeigen die Tumorzellen fein eosinophil granulaeres Zytoplasma.

Die weiteren Proben von der linken Adnexe zeigen Ovar mit multiplen Corpora albicantia. Ausgedehnte Infiltrate eines niedrig differenzierten Karzinoms: Die Tumorzellen mit hyperchromatischen Kernen. Die Kerne teils rund, teils oval, teils spindelig und kaum Zytoplasma. Es sind isoliert liegende Tumorzellen sowie Aggregate zu erkennen. Auch zum Teil linearfoermig angeordnete Tumorformationen. Zahlreiche Mitosen. Ausgeprägte Apoptosen bzw. Apoptosefiguren. Der ueberwiegende Teil der Tumorzellen kleinzellig. Fokal sind multiple Hohlräume zu erkennen, welche ebenfalls die hoch malignen Tumorzellen an deren Peripherie aufweisen (pseudoglandulaere Tumorformationen). Immer wieder zeigen die Tumorzellen ein charakteristisches Molding, der ueberwiegende Teil der Tumorformationen an der Oberflaeche des Ovars lokalisiert. Auch fokale Infiltration der Tubenwand.“ (vgl. Histologischer Befund).

Diagnose:

Adnexe rechts:

[...] „Ovar mit ausgedehnten Infiltraten eines niedrig-differenzierten Karzinoms mit neuroendokriner Differenzierung (kleinzelliges Karzinom, pulmonary type) mit multiplen bzw. mit zahlreichen Lymph- und Veneneinbruechen. Infiltration der linken Tube.“

Adnexe links:

[...] „Linke Adnexe (Linkes Ovar) mit Infiltraten eines niedrig differenzierten Karzinoms mit neuroendokriner Differenzierung (kleinzelliges Karzinom, pulmonary type), fokale Infiltration der Tube (links).“

Makroskopischer Befund:

Adnexe rechts:

[...] “Fixiertes knotig gestaltetes 10:6:3,5 cm großes Operationspräparat (Ovar). Auf der Schnittflaeche derbes partiell nekrotisch haemorrhagisch veraendertes 9 cm im DM haltendes Fremdgewebe. Die Schnittflaeche fokal fischfleischartig. Zahlreiche Proben eingebettet. An einer Stelle laesst sich eine 5 cm lange und 0,3 cm im DM haltende Tube erkennen. Auch Im Lumen der Tube suspektes Fremdgewebe.“

Adnexe links:

[...] „Die linke Adnexe bestehend aus einem partiell zystisch umgewandelten 2,5x1,5x0,9 cm großen Ovar sowie eine 7 cm lange und 0,6 cm im DM haltende Tube.“ [...] „Die aeußere Oberfläche des Ovars zeigt zahlreiche zum Teil konfluierende grau-weiss bis grau-gelbe suspekte Bezirke und auch auf der Schnittflaeche des Ovars teils grau-rot, grau-weisses, teils grau-rot 1,8 cm im größten DM haltendes suspektes Gewebe. Das Ovar zur Gaenze eingebettet.“(vgl. Histologischer Befund).

3.4 Cushing Syndrom bei kleinzelligem Karzinom der Cervix uteri

Die Tatsache, dass neuroendokrine Karzinome mit paraneoplastischen Symptomen einhergehen können, ist seit langem bekannt. Doch wurden bisher nur selten Symptome eines Cushing Syndroms beschrieben. Im Rahmen eines kleinzelligen Karzinoms des Ovars ist der Krankheitsfall von Frau F.T. erst die zweite Publikation über eine Patientin nach einem ersten Bericht aus dem Jahr 1965, bei der es zum Auftreten eines Cushing Syndroms gekommen ist. Etwas häufiger finden sich in der Literatur dokumentierte Fälle eines Cushing Syndroms bei kleinzelligen Karzinomen der Cervix uteri.

So veröffentlichten Hashi et al. 1996 den Fall einer 42-jährigen Patientin, die sich im Rahmen eines kleinzelligen Karzinoms der Cervix uteri mit Symptomen eines Cushing-Syndroms präsentierte. Es war der erste Bericht darüber, dass ein SCC der Cervix uteri im nicht metastasierten Stadium bereits genug ektopes ACTH produzierte, um ein Cushing Syndrom hervorzurufen. Davor wurde in der Literatur von fünf Fällen berichtet, bei denen es ebenfalls bei kleinzelligen Karzinomen der Cervix uteri durch ektope Produktion von ACTH zu einer Cushing Symptomatik gekommen ist. Bei allen fünf Patientinnen war es jedoch erst zum Auftreten der Symptome gekommen, als bereits intrahepatische oder pulmonale Metastasen aufgetreten waren.

Die Patientin bei Hashi et al. (1996) zeigte seit mehreren Monaten anhaltende Ödeme im Gesichtsbereich und den Extremitäten. Außerdem gab sie ein generelles Schwächegefühl und allgemeine Müdigkeit an. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte die Patientin eine Körpertemperatur von 36,6°Celsius, einen Blutdruckwert von 130/90 mmHg und ein Gewicht von 72 kg bei einer Größe von 166 cm. Sie zeigte ein ausgeprägtes Vollmondgesicht, spärliches Haupthaar und präsentierte sich mit einer Stammfettsucht. Die Laboruntersuchungen ergaben mit 39,3 µg/dl (Normwert basal: 4-22 µg/dl) einen erhöhten Serum-Cortisolspiegel und ein erhöhtes Plasma-ACTH mit 308pg/ml (Normwert basal: 10-50 pg/ml) ohne tägliche Schwankung. Die gynäkologische Untersuchung ergab einen sechs Zentimeter im Durchmesser haltenden, vulnerablen cervikalen Tumor. Die histologische Diagnose der cervikalen Biopsie ergab ein kleinzelliges Karzinom. Es wurde ein FIGO Stadium IIb ermittelt. Daraufhin erfolgte die Operation, die eine radikale Hysterektomie, pelvine Lymphadenektomie sowie eine selektive paraaortale Lymphknotenexstirpation beinhaltete. Weder in der Bauchhöhle noch an der Leberoberfläche wurden metastatische Läsionen gefunden. Der knotige Zervixtumor zeigte eine Ausdehnung von 7x5x4 cm. Die endgültige histologische Untersuchung ergab ein

invasives Karzinom, bestehend aus kleinen runden oder teilweise ovalen Zellen, mit relativ großen und hyperchromatischen Nuklei. Die postoperative TNM Klassifikation ergab ein T2bN1M0 Karzinom. Nach der Operation normalisierte sich das Plasma-ACTH, was die Vermutung der ektopen ACTH-Produktion durch diesen Tumor unterstützte. Daran anschließend folgte eine totale Beckenbestrahlung mit einer geplanten Gesamtdosis von 50 Gray. Jedoch entwickelte sich noch unter der laufenden Radiotherapie multiple parenchymatöse Metastasen in der Leber, gleichzeitig stieg auch das Plasma-ACTH wieder an. So stoppte das Team um Hashi die Bestrahlungstherapie und begann eine Polychemotherapie nach dem CAV-PE Schema. Dabei wurden der Patientin täglich 80mg/m² Cyclophosphamid, 50mg/m² Adriamycin, 1,2 mg/m² Vincristin und zusätzlich an drei aneinanderfolgenden Tagen 60 mg/m²/Tag Cisplatin und 100 mg/m²/Tag Etoposid verabreicht. Obwohl der Chemotherapiezyklus dreimal wiederholt wurde, kam es zur Progression der Lebermetastasen. Auch die orale Verabreichung von 50 mg Etoposid konnte das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufhalten. Acht Monate nach der radikalen Operation verstarb die Patientin an einem Multiorganversagen.

Dies ist der einzige Bericht, der einen Vergleich des Verlaufes mit der von uns beschriebenen Patientin erlaubt. Auch hier präsentierte sich die Betroffene mit Symptomen eines Cushing Syndroms und wies die dazu passenden Laborparameter auf. Eine weitere Parallele besteht darin, dass das Plasma-ACTH nach der therapeutischen Intervention abfiel und erst bei Fortschreiten der Erkrankung wieder anstieg. Auch diese Patientin verstarb, obwohl sie zum Zeitpunkt der Diagnose noch kein fortgeschrittenes Tumorstadium aufwies (vgl. Hashi et al., 1996).

3.5 Vergleich des Krankheitsverlaufs zweier weiterer Patientinnen mit kleinzelligem Ovarialkarzinom

In diesem Kapitel wird der Krankheitsverlauf zweier Patientinnen, die auch an einem kleinzelligen Ovarialkarzinom erkrankt sind, vorgestellt.

Eine 69-jährige Patientin präsentierte sich mit zunehmenden abdominellen Beschwerden, vermehrtem Meteorismus und einer verringerten Stuhlfrequenz. Beim Status waren vor allem eine gespannte Bauchdecke und ein diffuser Druckschmerz auffällig. Außerdem war im rechten Mittelbauch eine Resistenz zu tasten, die sich bis ins kleine Becken erstreckte. Die anschließende gynäkologische Palpationsuntersuchung und der durchgeführte vaginale Ultraschall bestätigten das Vorhandensein eines etwa Kindskopf-großen Tumors im Bereich des rechten Ovars. Die Patientin wurde an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde am LKH Graz operiert. Eine beidseitige Adnexektomie sowie eine Hysterektomie per medianer Unterbauchlaparotomie wurden durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich ein Aszitesvolumen von etwa 500 ml. Außerdem wurde eine Omentektomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab einen hochmalignen Ovarialtumor mit Anteilen eines kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ: pT3b, FIGO IIIb, G 3/4, R0.

Drei Wochen postoperativ fiel die Entscheidung, der Patientin eine Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 zu verabreichen. Allerdings bekam die Patientin nur 90% der Standarddosis, da sie einen Karnofsky Index von nur 60 aufwies. Die Therapie erstreckte sich über sechs Monate, insgesamt bekam die Patientin sechs Zyklen. In dieser Zeit ergab sich weder anhand der Laborparameter noch klinisch ein Hinweis auf ein Rezidiv. Trotzdem verstarb die Patientin 13 Monate nach der Operation.

Die zweite Patientin war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 75 Jahre alt und in einem nur leicht reduzierten Allgemeinzustand. Als Grund für die Vorstellung in der gynäkologischen Ambulanz wurden rezidivierende vaginale Blutungen in den vorangegangenen vier Wochen angegeben. Die Patientin zeigte eine weiche, fettarme Bauchdecke und keinerlei Druckschmerz im Bereich des Abdomens. Allerdings waren in der SpekulumEinstellung schleimig-blutige Reste in der Vagina zu erkennen und außerdem zeigte sich eine frische, geringe Blutung aus dem Cervikalkanal. Palpatorisch konnte links hinter dem Uterus ein prallelastischer Tumor festgestellt werden. In der Ultraschalluntersuchung fand sich ein teils homogener, teils zystischer, ca. 5x4x4 cm

großer Tumor des linken Ovars. Die Patientin wurde daraufhin einer beidseitigen Adnexektomie, sowie eine Hysterektomie und partiellen Resektion des Omentum majus zugeführt. Die Histologie ergab ein niedrig differenziertes Adenokarzinom des Ovars mit teils kleinzelliger, neuroendokriner Differenzierung. Die Tuben waren beidseits tumorfrei. Es handelte sich um ein G3 Karzinom im Stadium FIGO Ia ohne Resttumor.

Auf Grund des niedrigen Stadiums und des fehlenden Resttumors bekam die Patientin postoperativ keine Chemotherapie verabreicht. Die Patientin wurde im ersten Jahr nach der Operation sehr engmaschig kontrolliert. 48 Monate nach Diagnosestellung wurde die Patientin bei Wohlbefinden und ohne vorliegende Wiedererkrankung in die Obhut eines niedergelassenen Facharztes/ einer niedergelassenen Fachärztin übergeben.

Tabelle 3.5 stellt die Verläufe der beiden beschriebenen Patientinnen gegenüber.

Tabelle 3.5: Gegenüberstellung des Krankheitsverlaufs zweier weiterer Patientinnen mit kleinzelligem Ovarialkarzinom

Patientinnencharakteristika	Fall 1	Fall 2
Alter (Jahre)	69	75
Symptome	abdominelle Schmerzen	vaginale Blutung
Diagnose	Ovarialkarzinom mit Anteilen eines SCC, hyperkalzämischer Typ	Adenokarzinom des Ovars mit kleinzelliger Differenzierung
CA-125 präoperativ	23,0 U/ml	<7,5 U/ml
FIGO Stadium	III b	Ia
Operationsmethode	BSO, TAH	BSO, TAH
Resttumorgroße (cm)	R0	R0
postop.Chemotherapie	Carboplatin 6 Zyklen	keine
Rezidiv (Monate)	ja	nein (48 Mon)
follow up	† 13 Mon	tumorfrei am Leben >48 Mon

SCC HT: kleinzelliges Karzinom, hyperkalzämischer Typ, BSO: beidseitige Adnexexstirpation; TAH: totale abdominelle Hysterektomie, Normwerte CA-125: 1,1-20,3 U/ml

3.6 Krukenberg Tumore von neuroendokrinen Karzinomen

Dieser Abschnitt beschreibt das Auftreten von Metastasen anderer Primärmalignomen im Ovar. Auch zu diesem Krankheitsbild erfolgt nach der allgemeinen Vorstellung dieser Tumore eine tabellarische Präsentation des Krankheitsverlaufs einer an der Universitätsklinik Graz behandelten Patientin.

Definitionsgemäß handelt es sich bei einem Krukenbergtumor um eine Ovarialmetastase eines Schleim produzierenden Siegelringkarzinoms des Gastrointestinaltrakts. Heute werden als Krukenbergtumore klinisch häufig alle Metastasen nicht genitaler Primärtumore im Ovar verstanden. Petru et al. (2009) beschrieben sie mit einer Inzidenz von etwa eins pro 100.000 Frauen pro Jahr. Diese Tumoren machen etwa 10% aller malignen Tumore des Ovars aus. Ihre Entstehung erfolgt möglicherweise durch eine hämatogene Streuung, die weitere Ausbreitung erfolgt über die Peritonealhöhle. Diese Tatsache ist verantwortlich dafür, dass Krukenbergtumore oft mit einer Peritonealkarzinose assoziiert sind, weiters treten sie in über 50% der Fälle in beiden Ovarien auf.

Das Risiko für die Entwicklung eines Krukenbergtumors ist in absteigender Häufigkeit bei Malignomen der Mamma, des Magens, des Kolons, der Appendix, des Pankreas, der Lunge oder der Gallenblase gegeben. Da Krukenbergtumore per se Metastasen darstellen, kommt hier die FIGO Klassifikation nicht zum Einsatz.

Die Gesamtüberlebensrate beträgt nach 5 Jahren ca. 10% und ist somit schlechter als die Prognose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms im Stadium III oder IV. Nur bei sehr wenigen Patientinnen kann ein Langzeitüberleben über 5 Jahre beobachtet werden. Das gilt nur bei primären Karzinomen des Kolons oder der Appendix.

Daraus resultiert, dass der günstigste Prognosefaktor die Lokalisation des Primärtumors im Kolon oder in der Appendix ist. Weitere Umstände, die einen prognostisch günstigen Einfluss haben, sind ein kleiner intraperitonealer Resttumor, ausschließlicher Beckenbefall, ein einseitiger Ovarialbefall, fehlender Aszites und ein hoher histologischer Differenzierungsgrad.

Auf Grund des meist fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums bei Patientinnen mit Krukenbergtumoren haben die Therapieoptionen meist nur palliativen Charakter.

An erster Stelle steht die operative Therapie. Hier ist eine genaue intraoperative Darstellung des Abdomens indiziert. Meist erfolgt dann, neben der Resektion des Primärtumors, eine beidseitige Adnexektomie, Omentektomie und Hysterektomie. Die

Lymphadenektomie hat bei dieser Erkrankung keinen Stellenwert. Der Operation kann sich eine Chemotherapie anschließen. Diese kommt immer mit palliativem Ansatz und immer unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors zum Einsatz. Unter gewissen Umständen kann auch eine Radiotherapie indiziert sein. In jedem Fall benötigen die Patientinnen eine kontinuierliche Betreuung und Nachsorge, die palliativ-symptomatische, wie auch antineoplastische Maßnahmen beinhaltet (vgl. Petru et al., 2009).

Fallbericht der einen Patientin mit Krukenberg Tumor eines primären Bronchuskarzinoms

Auch an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde am LKH Graz wurde im Jahr 2006 ein Krukenberg Tumor eines kleinzelligen Karzinoms bei einer Patientin diagnostiziert. Die Patientin, Frau H.B., war zum Zeitpunkt der Diagnose 46 Jahre alt und wies in der Anamnese ein primäres kleinzelliges Bronchuskarzinom auf, welches neun Jahre zurücklag. Die Histologie ergab damals ein neuroendokrines Karzinom der Lunge, Grad II, welches auch als atypisches Karzinoid bezeichnet wurde. Die Therapie des Karzinoms beinhaltete eine Pneumektomie links und eine anschließende Chemotherapie mit Farmorubicin, Endoxan und Oncovin. Frau H. war daraufhin bis Juli 2006 beschwerdefrei gewesen. Dann präsentierte sich die Patientin mit Nausea, Meteorismus und Schmerzen im Bereich des Unterbauches an der Frauenklinik. Der Allgemeinzustand war reduziert und anamnestisch gab die Patientin einen unwillkürlichen Gewichtsverlust an. Im Rahmen der durchgeführten bildgebenden Diagnostik zeigten sich ein neoplastischer Konglomerattumor und eine 10x13x10 cm große Raumforderung im Bereich des kleinen Beckens. Beide Läsionen waren hoch verdächtig auf ein malignes Geschehen, zumal die Patientin auch einen ausgeprägten Aszites aufwies. Die operative Therapie bestand in einer beidseitigen Adnexektomie bei Zustand nach Hysterektomie.

Die endgültige histologische Diagnose ergab in beiden Ovarien eine Metastase eines neuroendokrinen Tumors, vereinbar mit dem bekannten neuroendokrinen Karzinom bzw. atypischen Karzinoid der Lunge.

Bei der Patientin wurde nach der Tumorektomie keine anschließende Chemotherapie angedacht. Sie musste sich jedoch alle 3 Monate einer engmaschigen Kontrolle im Rahmen der Nachsorge unterziehen. In den 28 Monaten, in denen die Patientin weiter in Kontrolle an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe stand, ergab sich kein Hinweis auf ein Rezidiv oder ein Fortschreiten der Erkrankung, sodass Frau H. schließlich in die Obhut eines niedergelassenen Facharztes/ einer niedergelassenen Fachärztin übergeben werden konnte. Tabelle 3.3 fasst den Verlauf dieser Patientin, bei der ein

Krukenberg Tumor nach der Primärdiagnose eines kleinzelligen Bronchuskarzinoms diagnostiziert wurde, tabellarisch zusammen.

Tabelle 3.6: Relevanter klinischer Verlauf der Patientin H.B mit einem Krukenberg Tumor eines primären kleinzelligen Karzinoms der Lunge

Patientencharakteristika Frau H.B	
Alter (Jahre)	46
Symptome	Nausea, Meteorismus, Diarrhoe, Schmerzen im gesamten Abdomen
Status	reduzierter AZ, Druckschmerz Mittel- und Unterbauch, Gewichtsverlust
Operationsmethode	bilaterale Adnexektomie, St. p. Hysterektomie
Histologische Diagnose	bds. Ovarialmetastasen eines neuroendokrinen Karzinoms
Resttumorgröße	R0
Postop. Chemotherapie	keine
Kontrollen	3-monatig: klinische Untersuchungen, Thorax-Röntgen, abdominelle und vaginale Sonographie
Rezidiv	keines
Derzeitiger Status	kein Hinweis auf neuerliche Erkrankung nach 28 Monaten

: Allgemeinzustand, St.p: Status post

4 Diskussion

Das kleinzellige neuroendokrine Ovarialkarzinom stellt eine besonders seltene und gleichzeitig sehr aggressive Form des Ovarialkarzinoms dar. Gerade deswegen ist diese Diagnose eine Herausforderung für alle behandelten Ärzte und Ärztinnen. Bis jetzt finden sich in der Literatur keine eindeutigen Richtlinien zur Behandlung dieses Malignoms. Bei unserer Patientin wurde ein Chemotherapieschema angewandt, welches üblicherweise für das kleinzellige Lungenkarzinom und experimentell auch für andere neuroendokrine Tumore zum Einsatz kommt. Wir konnten durch diese Form der Therapie, welche auf die radikale chirurgische Resektion des Tumors und aller befallenen Läsionen folgte, eine baldige Besserung der klinischen Situation und ein insgesamt 20-monatiges Überleben der Patientin erreichen. Bisher findet sich unseres Wissens kein zweiter beschriebener Fall, bei dem es im Rahmen eines kleinzelligen neuroendokrinen Ovarialkarzinoms, das sich mit Symptomen eines Morbus Cushing präsentierte, zur Anwendung dieses Therapieregimes gekommen war. Auch die massive Hypokaliämie, die die Patientin bei Aufnahme aufwies und die lebensbedrohliche Formen angenommen hatte, konnte durch die gewählte Therapie behoben werden. Bereits der alleinige chirurgische Eingriff verbesserte die Kaliumsituation und die anschließende Chemotherapie führte zu einer länger andauernden Normalisierung der Kaliumwerte bei dieser Patientin.

Die Kombinationstherapie mit Cisplatin und Etoposid bei neuroendokrinen Tumoren ist bereits von anderen Autoren untersucht worden. Doch beim kleinzelligen Ovarialkarzinom vom pulmonären Typ, ist es nach unserem Wissen das erste Mal überhaupt, dass diese Therapie zum Einsatz gekommen ist. Das liegt natürlich vorrangig an der extremen Seltenheit dieses Tumors. Die Kombination von Cisplatin und Etoposid in der von uns gewählten Dosierung war für die Patientin verträglich, sie entwickelte nur wenige, eher schwach ausgeprägte Nebenwirkungen und die Behandlung ermöglichte ihr gleichzeitig ein rezidivfreies Überleben von knapp 6 Monaten. Nach dem Auftreten des Rezidivs konnte dann durch Umstellung des Chemotherapieschemas auf Caelyx und Topotecan keine langfristige Besserung mehr erreicht werden. Zwanzig Monate nach der Diagnose verstarb die Patientin an der Progression des Tumors.

Die Überlebensrate bei Ovarialkarzinomen ist prinzipiell schlecht. Selbst die häufigeren Karzinome haben in einem fortgeschritten Stadium nur eine Fünfjahresüberlebensrate von unter 25%. Vergleicht man die Überlebenszeit unserer Patientin mit den Ergebnissen anderer Autoren, so wurde bei Frau F. aus onkologischer Sicht ein akzeptables

medizinisches Ergebnis erzielt. Dazu muss gesagt werden, dass bei unserer Patientin auf Grund des fortgeschrittenen Stadiums (FIGO IV) zum Diagnosezeitpunkt und der Hypokaliämie nur ein palliativer Therapieansatz gewählt werden konnte.

Das kleinzellige Ovaialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ erreicht in höheren Stadien eine Zwei- und Dreijahresüberlebenszeit von etwa 33%. Auch die häufigeren Ovarialkarzinome zeigen ab einem FIGO Stadium IV lediglich eine Fünfjahresüberlebensrate von maximal 10%. Ein anderer neuroendokriner Tumor, wie zum Beispiel das anaplastische neuroendokrine Karzinom, das von Moertel et al. untersucht wurde, kam auf eine mittlere Überlebenszeit von 19 Monaten. Bei Fjällskog et al. wird die durchschnittliche Überlebenszeit aller von ihr beschriebenen Patientinnen mit metastasierten neuroendokrinen Karzinomen ebenfalls mit 19 Monaten nach Diagnosestellung angegeben. Vergleicht man nun auch die Überlebensrate unserer Patientin mit jener des häufigsten neuroendokrinen Karzinoms, dem kleinzelligen Lungenkarzinom, so wird beim SCLC in einem fortgeschrittenen Stadium nur eine mittlere Überlebenszeit von circa 10 Monaten angegeben.

Daraus wird ersichtlich, dass die Prognose generell sehr schlecht ist, da es sich bei diesen Karzinomen um hoch maligne und aggressive Tumore handelt. Ein Gesamtüberleben von 20 Monaten ist also in einem Tumorstadium FIGO IV durchaus als Erfolg zu werten.

Diese Feststellung muss natürlich mit der Einschränkung versehen werden, dass es sich nur um einen Einzelfall gehandelt hat. Somit ist die Aussagekraft durch die Seltenheit, mit der diese Entität auftritt, beschränkt. Die zur Verfügung stehende Literatur gibt trotzdem Anhaltspunkte, die die Kombination aus Etoposid und Cisplatin für neuroendokrine Tumore als valide Option erscheinen lassen.

Ein weiteres Problem, das bei diesen Malignomen besteht, ist die hohe Wahrscheinlichkeit von Rezidiven. Es gilt also, auch eine Lösung zu finden, die es ermöglicht, Rezidive dieser Malignome erfolgreicher zu bekämpfen bzw. ein Rezidivieren der Erkrankung (längerfristig) zu verhindern. Die chirurgischen Möglichkeiten sind hierbei ausgeschöpft. Andere Substanzen als die üblichen zytotoxischen Chemotherapien, wie zum Beispiel zielgerichtete Therapien, werden wahrscheinlich noch verstärkt zum Einsatz kommen. Kulke et. al berichteten 2008 über die Möglichkeit der Verwendung von Sunitinib bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren. Sunitinib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor, der unterschiedliche Kinasen hemmt. Durch diese Hemmung wird sowohl die Tumorzellproliferation als auch die Neoangiogenese erfolgreich unterdrückt

(vgl. Schmidinger et al., 2007). Bei Kulke zeigten sich durch den Einsatz dieser Substanz gute Ansprechraten, 68% der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und 83% der Patientin mit Karzinoiden zeigten eine Stabilisierung ihrer Erkrankung (vgl. Kulke et al., 2008).

Es werden in Zukunft wohl noch weitere Wirkstoffe auf den Markt kommen, die die Prognose bei diesen malignen Tumoren möglicherweise verbessern können. Bis jetzt scheint es aber eine recht gute Strategie zu sein, das Chemotherapieschema des kleinzelligen Lungenkarzinoms zu übernehmen und gegebenenfalls zu adaptieren. Begleitende Erkrankungen wie die Hypokaliämie oder das Auftreten von Nebenwirkungen durch die Toxizität der einzelnen Substanzen, machten bei unserer Patientin die Anpassung an die aktuelle Situation nötig.

Für alle in der Zukunft betroffenen Patientinnen ist es wichtig, weiter nach der optimalen Therapie zu forschen, neue Strategien zu entwickeln und bestehende zu optimieren. Somit können vielleicht in absehbarer Zeit sowohl die Überlebenszeit verlängert als auch die Lebensqualität der Patientinnen verbessert werden.

Ich persönlich bin glücklich, mich mit diesem Thema so intensiv auseinandergesetzt zu haben, da die Onkologie ein zentrales Gebiet der Gynäkologie ist, das mir später in meiner praktischen Laufbahn vielleicht einmal von Nutzen sein kann. Auch wenn ich persönlich vielleicht nie eine Patientin mit neuroendokrinem kleinzelligem Ovarialkarzinom behandeln werde, könnte es doch sein, dass mir das Wissen um diese Erkrankung und die Differentialdiagnosen, die dieser Tumors mit sich bringt, einmal zu Gute kommen werden. Außerdem wünsche ich mir, dass andere interessierte Kollegen, wenn sie meine Arbeit lesen sollten, von meiner Arbeit im Hinblick auf ihren Wissensstand profitieren können.

Literaturverzeichnis

Abeler V, Kjorstad K.E, Nesland J.M (1988) Small Cell Carcinoma of the Ovary A Report of Six Cases. International Journal of Gynecological Pathology 7:315-329

Barakat M.T, Meeran K, Bloom S.R (2004) Neuroendocrine tumours. Endocrine-Related Cancer 11:1-18

Brown H, Lane M (1965) Cushing's and malignant carcionoid syndromes from ovarian neoplasm. Archives of Internal Medicine 115:490-494

Crowder S, Tuller E (2007) Small cell carcinoma of the female genital tract. Seminars of Oncology 34(1):57-63

Dickersin G.R, Kline I.W, Scully R.E (1982) Small Cell Carcinoma of the Ovary with Hypercalcemia: A Report of Eleven Cases. Cancer 49:188-197

Eichhorn J.H, Young R.H (2001) Neuroendocrine Tumors of the Genital Tract. American Journal of Clinical Pathology 115 (Suppl 1):94-112

Epidemiologisches Krebsregister NRW: Zugriff am 18.Mai 2009
<http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=37>

Fjällskog M-L.H, Granberg D.P.K, Welin S.L.V, Eriksson C, Öberg K.E, Janson E.T, Eriksson B.K (2001) Treatment with Cisplatin and Etoposide in Patients with Neuroendocrine Tumors. Cancer 92:1101-7

Fukunaga M, Endo Y, Miyazawa Y, Ushigome S (1997) Small cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. Virchows Archiv 430:343-348

Giaccone G, Smit E, Senan S, Paul R (2007) Multidisciplinary Team Management of Lung Cancer. In : Adison M.R (ed.) The Cancer Handbook, second edition. England: John Wiley & Sons Ltd.

Harrison M.L, Hoskins P, du Bois A, Quinn M, Rustin G.J.S. (2006) Small cell of the ovary, hypercalcemic type- Analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIIG study. Gynecologic Oncology 100:233-238

Hashi A, Yasumizu T, Yoda I, Kou T et al. (1996) A Case of Small Cell carcinoma of the Uterine Cervix Presenting Cushing's Syndrom. Gynecologic Oncology 61, 427-431

Histologischer Befund Nummer 22563/04: Gynäkologische Nummer 115/04, Institut für Pathologie, Befundungsdatum 27.02.2004, Befunder: Ao. Univ.-Prof. Dr. Moinfar.

Kulke M.H, Lenz H.J, Meropol N.J, Posey J et al. (2008) Activity of Sunitinib in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. Journal of Clinical Oncology 26(20): 3403-3410

Kupryjańczyk J, (1997) Neuroendocrine tumors of the ovary—a review. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 81:253-9.

Lee J, Hunter M, Brewster W. (2006) Small cell cancer of the ovary: A population-based study, 1992-2001. Gynecologic Oncology 101:109

Matias-Guiu X, Prat J, Young R.J, Capen C.C, Rosol T.J et al. (1994) Human Parathyroid Hormone-Related Protein in Ovarian Small Cell Carcinoma. An Immunohistochemical Study. Cancer 73:1878-81

Moertel C.G, Kvols L.K, O'Connell M.J, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 68:227-32

Müller-Hermelink H.K, Papadopoulos T (2004) Einteilung und Klassifikation maligner Erkrankungen. In: Hiddemann W (Hrsg.) Die Onkologie Teil 1 Allgemeiner Teil. Deutschland: Springer Verlag Berlin Heidelberg

O'Dorisio N.J, O'Dorisio M.S, O'Dorisio T.M (2007) Carcinoid Tumors. In: Mitchel C (ed.), Kairis L (ed.) Evidence-based Endocrinology, second edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins. <http://books.google.at/>. Zugriff am: 20.Oktober 2009

Pautier P, Ribrag V, Duvillard P, Rey A, Elghissassi et al. (2007) Results of a prospective dose-intensive regimen in 27 patients with small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. Annals of Oncology 18: 1985-1989

Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creasman W, Shepherd J, Sideri M., Benedet J (1998) Carcinoma of the ovary. In: Pecorelli S (ed.) FIGO annual report and the results of treatment in gynaecological cancer. Journal of Epidemiological Biostatistics 3: 75-102

Petru E, Moinfar F, Tamussino K, Winter R (2009) Maligne epitheliale Tumoren des Ovars. In: Petru E (Hrsg.), Jonat W (Hrsg.), Fink D (Hrsg.), Köchli O (Hrsg.) Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. Deutschland: Springer Medizin Verlag

Petru E, Kurschel S, Benedicic C, Winter R (2009) Metastatische Tumoren im Ovar. In: Petru E (Hrsg.), Jonat W (Hrsg.), Fink D (Hrsg.), Köchli O (Hrsg.) Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. Deutschland: Springer Medizin Verlag

Ratgeber Vorsorge Frauen und Krebs, Österreichische Krebshilfe (2008) Hsg: Univ.Prof. Dr. Paul Sevela,

Reed W.C (1995) Case Report Small Cell Carcinoma of the Ovary with Hypercalcemia: Report of a Case of Survival without Recurrence 5 Years after Surgery and Chemotherapy. Gynecologic Oncology 56:452-455

Roth L.M, Tsubura A, Dietel M, Senzaki H (2003) Miscellaneous tumours and tumour-like conditions of the ovary. In: Tavassoli A. (ed.) Devilee P. (ed.) World Health Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. France: IARC Press

Runnebaum IB, Stickeler E (2001) Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 127:73-79

Schmidinger M, Loidl W. (2007) Sunitinib. In: Zielinski C (Hrsg.) Arzneimittel Profil April 2007, Österreich: Medizin Medien Austria <http://www.medizin-medien.at/mm/mm005/sunitinib.pdf>, Zugriff am 21.0kt. 2009

Schwarz J, Mahner S, Jänicke F. (2006). Adnexe. In: Scharl A (Hrsg) Die Gynäkologie. 2.Auflage. Deutschland: Springer Medizin Verlag

Seidman J.D., (1995) Small Cell Carcinoma of the Ovary of the Hypercalcemic Type: p53 Protein Accumulation and Clinicopathologic Features. Gynecologic Oncology 59(2):283-287

Statistik Austria:

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/eierstock/index.html, Zugriff am 18. Mai 2009

Stein G, Schömig M, Ritz E. (2004) Elektrolyt und Wasserhaushalt, Störungen des Kalziumhaushalts. In: Berdel W.E. (Hrsg.) Innere Medizin, 5. Auflage. Deutschland: Urban & Fischer Verlag München Jena

Wallwiener D, Meyer A, Wagner U, Huober J (2004). Ovarialkarzinom. In: Hiddemann W.(Hrsg.) Die Onkologie Teil 2: Spezieller Teil. Deutschland: Springer Medizin Verlag

Young RH, Oliva E, Scully RE (1994) Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. American Journal of Surgical Pathology 1994; 18: 1102-1116

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Einwagner Katrin
Geburtsdatum: 21.09.1984
Geburtsort: Steyr
Staatsbürgerschaft: Österreich
Religionsbekenntnis: röm.- kath.
Familienstand: ledig



Schulbildung

Reifprüfung Juni 2003

Gymnasium 1995-2003: Kollegium Aloisianum, Linz Freinberg

Volksschule 1991-1995: Kaiser Franz Josef Volksschule St. Florian

Hochschulstudium

2003-2009: Studium der Humanmedizin, Medizinische Universität Graz

Berufserfahrung

WS 2008/SS 2009	Absolvierung des klinisch-praktischen Jahres am Universitätsklinikum der Medizinischen Universität Graz: 10 Wochen Onkologie, 5 Wochen Allgemeine Dermatologie, 10 Wochen plastische Chirurgie, 5 Wochen Famulatur in der Allgemeinpraxis
Sommer 2009	Famulatur an der plastisch-chirurgischen Abteilung der Barmherzigen Schwestern, 4020 Linz
Sommer 2008	Famulatur an der dermatologischen Abteilung im SMZ Ost, Wien
Februar 2008	Famulatur an der gynäkologischen Abteilung der Barmherzigen Schwestern, 4020 Linz
Sommer 2007:	Praktikum bei Dr.med univ Heinrich Einwagner ,4490 St. Florian
Februar 2007	Famulatur an der Landes Frauen -und Kinderklinik, 4020 Linz
Sommer 2006	Pathologische Prosektur, Barmherzige Schwestern, 4020 Linz Famulatur an der Hals-Nasen-Ohren Abteilung am AKH, 4020 Linz
Februar 2006	Famulatur an der gynäkologischen Abteilung am AKH, 4020 Linz
Sommer 2005	Famulatur an der Internen Abteilung am AKH, 4020 Linz

Fähigkeiten und Kenntnisse

EDV	Windows, Office,
Englisch	fließend
Französisch / Italienisch	Grundkenntnisse in Wort und Schrift
