

**Diplomarbeit**

**Frühsymptome maligner Adnextumoren**

eingereicht von

**Melanie Viehhauser**

Mat.Nr.: 0211998

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Edgar Petru**

**Univ. Prof. DI. Dr. Josef Haas**

Graz, im März 2010

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

Graz, im März 2010

Melanie Viehhauser

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei all jenen bedanken, die mich während meiner Studienzeit begleitet und mich vor allem beim Verfassen dieser Arbeit fachlich bzw. persönlich unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. Dr. Edgar Petru, der mir die Möglichkeit gegeben hat, im Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe eine Diplomarbeit zu verfassen. Weiters möchte ich mich bei ihm für die sehr gute Betreuung, die viele Zeit, die er in die Arbeit investiert hat und die wertvollen Ratschläge bzgl. des Verfassens einer wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Herzlichen Dank auch an Herrn Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. Josef Haas für die umfangreiche Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Weiters möchte ich mich bei allen meinen Freunden bedanken, die mich während meiner Studienzeit in guten wie in schlechten Zeiten unterstützt haben. Danke für all die fröhlichen, außergewöhnlichen und bewegenden Momente mit euch.

Ein besonderer Dank gilt Benedikt Plawenn. Danke für deine Unterstützung vor allem in den letzten Jahren meines Studiums. Danke für deine Rücksicht und deine Geduld.

Mein letzter, ganz spezieller Dank gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern. Danke, dass ihr es mir ermöglicht habt, mir meinen Traum zu erfüllen. Danke für euer Vertrauen und eure Geduld.

Dankeschön

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Maligne Adnextumore werden aufgrund uncharakteristischer bzw. fehlender Symptome meist erst sehr spät diagnostiziert. Trotz der hohen Relevanz der Identifizierung und Beachtung klinischer Symptome für eine möglichst rasche Diagnosestellung und verbesserte Prognose, beschäftigten sich bisher nur eine geringe Anzahl klinischer Studien mit dieser Fragestellung. Wissenschaftlicher Anspruch der vorliegenden Arbeit war es, die häufigsten Frühsymptome maligner Adnextumoren zu identifizieren.

**Methode:** Insgesamt wurden die klinischen Daten von 1.412 Patientinnen, die mit einem malignen Adnextumor zwischen 1960 und 2007 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz behandelt worden waren, bei der retrospektiven Analyse berücksichtigt. Pro Patientin wurden 20 zur Verfügung stehende klinische Parameter ausgewertet.

**Ergebnisse:** 30% der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom befanden sich zum Diagnosezeitpunkt in den Stadien I und II. 91% dieser berichteten bereits präoperativ über Symptome. Patientinnen, die an einem epithelialen Karzinom der Adnexe in den Stadien I und II erkrankt waren, gaben als häufigste Symptome Schmerzen (54%), auffällige gynäkologische Blutungen (21%), Gewichtsverlust (21%) sowie Bauchumfangzunahme (19%) an. Auffällige gynäkologische Blutungen traten signifikant häufiger bei Patientinnen im Frühstadium eines malignen epithelialen Karzinom auf (Stadium I-II: 21%; Stadium III-IV: 9%). 94% der Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars befanden sich zum Diagnosezeitpunkt in den Stadien I und II. 83% dieser klagten über Symptome, insbesondere über Schmerzen (56%), eine Zunahme des Bauchumfangs (17%), auffällige gynäkologische Blutungen (15%) sowie urologische Symptome (10%). Statistisch signifikante typische Kombinationen von Symptomen konnten nicht aufgezeigt werden.

**Schlussfolgerung:** Die Mehrheit der Frauen mit einem malignen Adnextumor berichtete bereits im Frühstadium über Symptome. Folglich wird es für die Prognose dieser hochmalignen Erkrankung von Bedeutung sein, bereits Erstsymptome wie abnorme uterine Blutungen verstärkt wahrzunehmen und dementsprechend weitere diagnostische und therapeutische Schritte einzuleiten.

## **Abstract**

**Background:** Patients with invasive and borderline ovarian cancer frequently present with vague or non-specific symptoms. Thus, it is a challenge to detect the cancer before it has spread in the peritoneal cavity. Because of the major relevance to identify and consider clinical symptoms in order to accelerate the diagnostic process we tried to identify the symptom burden of invasive and borderline adnexal malignancies.

**Methods:** In this retrospective study, the clinical data from 1,412 patients with invasive and borderline ovarian cancer, primary fallopian tube cancer, metastatic lesions of the ovary, sarcoma, lymphoma and carcinosarcoma of the ovary, and primary peritoneal carcinoma were analyzed. All patients had been treated at the Department of Gynecology and Obstetrics of the Medical University of Graz between 1960 and 2007. We analyzed 20 clinical parameters per patient.

**Result:** Thirty percent of the patients with an invasive ovarian cancer have been diagnosed with stage I-II. 91% of those reported symptoms prior to diagnosis. These patients suffered primarily from pain (54%), abnormal vaginal bleeding (21%), weight loss (21%) and increased abdominal size (19%). Abnormal vaginal bleeding has been reported significantly more often in women who suffered from early stage disease. 94% of the patients with a borderline tumor of the ovary have been diagnosed with stage I-II. 83% reported symptoms, specifically pain (56%) and increased abdominal size (17%), abnormal vaginal bleeding (15%) and urological disorders (10%). We were not able to identify any typical combinations of symptoms.

**Conclusion:** The majority of patients reported symptoms at an early stage of the adnexal malignancy. Due to this finding, it will be essential to pay attention to early presenting symptoms. This particularly applies to abnormal vaginal bleeding and increase in abdominal girth. In these cases, immediate diagnostic and therapeutic measures are essential.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
1 Anatomische Grundlagen .....	1
1.1 Das Ovar .....	1
1.1.1 Makroskopischer Aufbau, Lage und Halteapparat.....	1
1.1.2 Histologischer Aufbau .....	1
1.1.3 Gefäßversorgung und Innervation.....	2
1.1.4 Funktion des Ovars .....	3
1.2 Die Tube.....	3
1.2.1 Makroskopischer Aufbau und Funktion .....	3
1.2.2 Histologischer Aufbau .....	4
1.2.3 Gefäßversorgung und Innervation.....	5
2 Pathologische Grundlagen .....	6
2.1 Ovarialtumoren.....	6
2.1.1 Epitheliale Ovarialtumoren .....	6
2.1.1.1 Benigne epitheliale Ovarialtumoren .....	6
2.1.1.2 Borderline Tumore .....	6
2.1.1.3 Maligne epitheliale Ovarialtumore.....	7
2.1.1.3.1 Epidemiologie .....	7
2.1.1.3.2 Ätiologie, Pathogenese .....	8
2.1.1.3.3 Klassifikation.....	8
2.1.1.3.3.1 Seröses Ovarialkarzinom .....	9
2.1.1.3.3.2 Muzinöses Ovarialkarzinom .....	9
2.1.1.3.3.3 Endometrioides Ovarialkarzinom.....	9
2.1.1.3.3.4 Klarzelliges Ovarialkarzinom .....	9
2.1.1.3.3.5 Maligner Brenner Tumor .....	10
2.1.1.3.4 Tumorausbreitung.....	10

2.1.1.3.5	Stadieneinteilung .....	10
2.1.1.3.6	Diagnostik .....	11
2.1.1.3.6.1	Anamnese und klinische Symptomatik.....	11
2.1.1.3.6.2	Gynäkologische Untersuchung.....	12
2.1.1.3.6.3	Bildgebung .....	13
2.1.1.3.6.4	Tumormarker.....	14
2.1.1.3.7	Therapie.....	14
2.1.1.3.7.1	Operative Therapie.....	14
2.1.1.3.7.2	Chemotherapie.....	15
2.1.1.3.7.3	Hormontherapie.....	16
2.1.1.3.7.4	Strahlentherapie .....	16
2.1.1.3.8	Prognose .....	16
2.1.2	Nicht-Epitheliale Ovarialtumoren .....	17
2.1.2.1	Keimzelltumore .....	17
2.1.2.1.1	Epidemiologie .....	17
2.1.2.1.2	Histopathologie und Klassifikation .....	17
2.1.2.1.2.1	Dysgerminom .....	18
2.1.2.1.2.2	Unreifes Teratom.....	19
2.1.2.1.2.3	Dottersacktumore .....	19
2.1.2.1.2.4	Seltene Keimzelltumore .....	19
2.1.2.2	Keimstrang-Stroma-Tumore.....	19
2.1.2.2.1	Granulosazelltumore.....	19
2.1.2.2.2	Androblastome.....	20
2.2	Tubenkarzinom.....	20
2.2.1	Epidemiologie.....	20
2.2.2	Histopathologie und Tumorausbreitung.....	21
2.2.3	Risikofaktoren.....	21
2.2.4	Symptome .....	21
2.2.5	Diagnostik.....	22
2.2.6	Stadieneinteilung.....	22
2.2.7	Therapie .....	22
2.2.8	Prognose .....	22
2.3	Krukenberg tumor.....	23
2.3.1	Epidemiologie.....	23

2.3.2	Histopathologie und Tumorausbreitung.....	23
2.3.3	Symptome .....	23
2.3.4	Diagnostik.....	23
2.3.5	Stadieneinteilung.....	24
2.3.6	Therapie .....	24
2.3.7	Prognose.....	24
2.4	Primäres Peritonealkarzinom .....	24
2.4.1	Epidemiologie.....	24
2.4.2	Histopathologie und Tumorausbreitung.....	25
2.4.3	Symptome .....	25
2.4.4	Diagnose .....	26
2.4.5	Stadieneinteilung.....	26
2.4.6	Therapie .....	26
2.4.7	Prognose.....	26
3	Material und Methoden .....	27
3.1	Material.....	27
3.2	Methoden .....	27
3.3	Ziel der Analyse.....	28
4	Ergebnisse.....	29
4.1	Häufigkeiten der einzelnen Adnextumore.....	29
4.2	FIGO - Stadien .....	29
4.3	Altersverteilung.....	31
4.4	Anzahl der Symptome .....	32
4.5	Mediane Symptombdauer .....	33
4.6	Gruppe der invasiven Ovarialkarzinome.....	34
4.7	Gruppe der Borderlinetumore des Ovars.....	36
4.8	Gruppe der Krukenbergtumore des Ovars .....	37
4.9	Gruppe der Tubenkarzinome.....	38
4.10	Gruppe des Primären Peritonealkarzinoms.....	39
4.11	Gruppe der Sarkome, Lymphome, Karzinosarkome des Ovars .....	40
4.12	Gruppe der malignen Stromatumore des Ovars.....	41
4.13	Gruppe der malignen Keimzelltumore des Ovars.....	42
4.14	Art und Häufigkeit von Symptomen .....	43
5	Diskussion .....	48

5.1	Stadienverteilung.....	48
5.2	Altersverteilung.....	49
5.3	Anzahl der Symptome .....	49
5.4	Zeitintervall zwischen dem Auftreten von Erstsymptomen und der Diagnosestellung eines malignen Adnextumors.....	50
5.5	Art und Häufigkeit der Symptome.....	51
6	Literaturverzeichnis .....	55
7	Curriculum Vitae .....	60

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
AFP	Alpha-Feto-Protein
art.	arteriell
BRCA 1/2	Breast Cancer Gene 1/2
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CA-125	Cancer-Antigen 125
CEA	Carcino Embryonales Antigen
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
evtl.	eventuell
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
gyn.	gynäkologisch
h	Stunde(n)
hCG	Humanes Chroiongonadotropin
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
Lig.	Ligamentum
Lj.	Lebensjahr
LMP	low malignant potential
Lnn.	Lymphonodi
MR	Magnetresonanztomographie
n	Patientinnenzahl
od.	oder
R.	Ramus
Rr.	Rami
Th	thorakal
u.	und

V.	Vena
v.a.	vor allem
ven.	venös
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	FIGO-Klassifikation des epithelialen Ovarialkarzinoms .....	11
Abbildung 2:	Histogenese der Keimzelltumoren.....	18
Abbildung 3:	Häufigkeitsverteilung der malignen Adnextumore .....	29
Abbildung 4:	Stadienverteilung der einzelnen Subtypen maligner Adnextumore .....	30
Abbildung 5:	Stadienverteilung maligner Adnextumore in Bezug auf deren Subtyp in absoluten Fallzahlen .....	31
Abbildung 6:	Altersverteilung .....	32
Abbildung 7:	Anzahl der Symptome in Abhängigkeit vom Subtyp des malignen Adnextumor .....	33
Abbildung 8:	Mediane Symptombdauer in Monaten in Abhängigkeit von der Art des malignen Adnextumor .....	34
Abbildung 9:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom .....	35
Abbildung 10:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom .....	35
Abbildung 11:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars.....	36
Abbildung 12:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars .....	36
Abbildung 13:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem Krukenbergtumor	37
Abbildung 14:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Krukenbergtumor .....	37
Abbildung 15:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem Tubenkarzinom...	38
Abbildung 16:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Tubenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	38
Abbildung 17:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom.....	39
Abbildung 18:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	40

Abbildung 19:	Altersverteilung bei Patientinnen mit Sarkomen, Lymphomen od. Karzinosarkom des Ovars .....	40
Abbildung 20:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Sarkom, Lymphom od. Karzinosarkom in Abhängigkeit vom tumorstadium.....	41
Abbildung 21:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem malignen Stromatumor des Ovars .....	41
Abbildung 22:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem malignen Stromatumor des Ovars in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	42
Abbildung 23:	Altersverteilung bei Patientinnen mit einem malignen Keimzelltumor des Ovars .....	42
Abbildung 24:	Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem malignen Keimzelltumor des Ovars .....	43
Abbildung 25:	Art und Häufigkeit von Symptomen der verschiedenen Subtypen .....	44
Abbildung 26:	Prävalenz von Symptomen bei Borderlinetumoren des Ovars	45
Abbildung 27:	Prävalenz von Symptomen bei epithelialen invasiven Tumoren der Adnexe.....	46

# 1 Anatomische Grundlagen

Das Ovar und die Tube zählen neben dem Uterus und der Vagina zu den inneren weiblichen Geschlechtsorganen. Sie sind im Gegensatz zu den anderen oben genannten Organen paarig angeordnet und werden klinisch als Adnexe des Uterus bezeichnet<sup>1</sup>.

## 1.1 Das Ovar

### 1.1.1 Makroskopischer Aufbau, Lage und Halteapparat

Das Ovar ist bei einer geschlechtsreifen Frau etwa pflaumengroß, d.h. ca. 2,5-5cm lang, 1-3cm breit und 0,5 bis 1,5 cm dick. Seine Form ist länglich oval<sup>2</sup>. Es liegt zum größten Teil intraperitoneal an der lateralen Beckenwand in der Fossa ovarica. Die Facies medialis ist gegen das Beckeninnere gerichtet, die Facies lateralis gegen die seitliche Beckenwand. Vom kaudal, zum Uterus gewandten Pol - Extremitas uterina, zieht das Lig. ovarii proprium zum Tubenwinkel des Uterus. Vom kranialen, tubennahen Pol - Extremitas tubaria, verläuft das Lig. suspensorium ovarii (Lig. infundibulopelvicum) zur seitlichen Beckenwand.

Das Ovar ist außerdem mit einer Peritonealduplikatur, dem Mesovarium, am Lig. latum uteri fixiert. Die Ein- sowie Austrittsstelle der Gefäße und Nerven, der Hilus ovarii, liegt am Ansatz des Bauchfells, dem Margo mesovaricus. Gegenüber befindet sich der freie Rand, der Margo liber<sup>3</sup>.

Die Oberflächenbeschaffenheit des Eierstocks hängt von seinem Funktionszustand und vom Alter der Frau ab. Vor der Pubertät ist das Ovar klein und hat eine glatte Oberfläche. Durch das Heranreifen und Platzen der Follikel wandelt sich die Oberfläche im Laufe der fortpflanzungsfähigen Zeit in eine zunächst unregelmäßige und später dann narbige um. In der Menopause nimmt das Ovar wieder an Größe ab<sup>4</sup>.

### 1.1.2 Histologischer Aufbau

Das Ovar wird oberflächlich von einem modifizierten Peritonealepithel überzogen. Dieses ist einschichtig, kubisch und vor allem an der Reparatur der Oberfläche

---

<sup>1</sup> Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie. 2003, S. 268

<sup>2</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 17

<sup>3</sup> Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie. 2003, S. 270

<sup>4</sup> Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 2003, S. 1064

nach dem Eisprung beteiligt. Unter dem Keimepithel findet sich ein dreischichtiger Aufbau. Die äußerste Schicht, die Tunica albuginea, ist eine bindegewebige Kapsel. Darauf folgt das Stroma ovarii, welches sich in eine Rinden- und Markzone unterteilen lässt. Im Mark findet man vorwiegend Blut-, Lymphgefäße und Nerven<sup>5</sup>.

In der Rinde liegen bereits vor der Geburt sogenannte Primärfollikel. Im Ovar eines weiblichen Neugeborenen findet man 200.000 – 250.000 solcher. Beginnend mit der Pubertät wandeln sich nur 400 – 500 dieser oben genannten Follikel zyklusabhängig über verschiedene Zwischenstadien in einen sprungreifen Graaf'schen Follikel um. Dieser platzt und die Eizelle wird vom Infundibulum der Tube aufgefangen. Der zurückgebliebene Rest des geplatzten Follikels wandelt sich zunächst durch Einblutung in das Corpus rubrum, später in den Gelbkörper, das Corpus luteum, und schlussendlich in das weißliche Corpus albicans um.<sup>6</sup>

### **1.1.3 Gefäßversorgung und Innervation**

Die arterielle Versorgung des Ovars übernimmt vorwiegend die A. ovarica, welche aus der A. abdominalis stammt. Außerdem geht aus der A. ovarica der R. ovaricus zur zusätzlichen Versorgung ab. Die arteriellen Gefäße verlaufen im Lig. suspensorium ovarii sowie im Lig. ovarii proprium.

Der Plexus ovaricus fungiert zunächst als Sammelstelle für das venöse Blut. Dieses fließt dann über die V. ovarica sinistra in die V. renalis sinistra sowie über die V. ovarica dextra in die V. cava inferior.

Die Lymphgefäße ziehen gemeinsam mit den art. und ven. Gefäßen zu den Lnn. lumbales und in den Truncus lumbalis.

Durch den Plexus ovaricus und den Plexus uterovaginalis wird die nervale Versorgung sichergestellt. Diese Plexus enthalten sympatische Fasern aus den Segmenten Th 10-12. Die parasympatische Innervation erfolgt durch die Sakralnerven<sup>7</sup>.

---

<sup>5</sup> Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie. 2003, S. 270

<sup>6</sup> Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 2003, S. 1066

<sup>7</sup> Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 2003, S. 1066

### **1.1.4 Funktion des Ovars**

Die Ovarien repräsentieren die weiblichen Keimdrüsen. Dort reifen ab der Pubertät bis zum Klimakterium befruchtungsfähige Eizellen heran. Weiters stellt die Produktion von Sexualhormonen eine wichtige Funktion des Eierstocks dar<sup>8</sup>. Die Steuerung der Hormonproduktion geht primär vom Hypothalamus aus. Dort werden Gonadotropin-Releasing-Hormone gebildet, welche für die Synthese und Sekretion von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen verantwortlich sind. Durch die Stimulation von FSH und LH erfolgt im Ovar die Bildung von Östrogenen, Androgenen, Gestagenen und Inhibin<sup>9</sup>. FSH fördert die Bildung von Östrogenen. Die Hormonproduktion erfolgt einerseits in den Theka-interna-Zellen, andererseits in der Zona granulosa der Follikel. Die Östrogenbildung erfolgt außerdem aus den Androgenen, welche durch Stimulation von LH aus Cholesterin entstehen. Mit Hilfe der Aromatase wird Testosteron in Östradiol umgewandelt. In der Zona Granulosa wird auch das Protein Inhibin gebildet, das eine Hemmung von FSH bewirkt. Der wichtigste Vertreter der Gestagene ist das Progesteron. Es wird vom Corpus luteum sezerniert<sup>10</sup>.

## **1.2 Die Tube**

### **1.2.1 Makroskopischer Aufbau und Funktion**

Der 10 bis 14 cm lange Eileiter ist, wie auch das Ovar, paarig angelegt. Die Tube verläuft intraperitoneal vom Tubenwinkel des Uterus am Oberrand des Lig. latum uteri in Richtung Ovar<sup>11</sup>. Sie wird über die Mesosalpinx am Lig. latum uteri fixiert. Der Eileiter öffnet sich mit seinem freien Ende trichterförmig zur Bauchhöhle, dem Ostium abdominale. Der Tubentrichter, das Infundibulum tubae uterinae, besitzt fransenförmige Fortsätze, die Fimbriae tubae, von denen einer lange bis an das Ovar reicht, die Fimbria ovarica. Der Fimbrientrichter fängt die Eizelle nach der Ovulation auf. Das Infundibulum geht zunächst in die Ampulla tubae uterinae über, welche einen Großteil des lateralen Endes einnimmt. In diesem Teil der Tube findet die Befruchtung statt. Uteruswärts wird das Eileiterlumen enger, diese Stelle

---

<sup>8</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 85

<sup>9</sup> Schmidt R, Lang F, Thews G. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 2005, S. 491-492

<sup>10</sup> Löffler G. Basiswissen der Biochemie mit Pathobiochemie. 2003, S. 503-508

<sup>11</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 16

heißt Isthmus tubae uterinae. Schlussendlich tritt dann die Tube im Tubenwinkel in die Uteruswand ein. Dieser Teil der Tuba wird als Pars intramuralis bezeichnet<sup>12</sup>.

### 1.2.2 Histologischer Aufbau

Die Wand des Eileiters besteht aus drei Schichten:

1. Tunica mucosa (Schleimhaut)
2. Tunica muscularis (Muskelschicht)
3. Tunica serosa

Die Schleimhaut der Tube wirft longitudinale Falten auf. Das Epithel ist einschichtig hochprismatisch. Es besteht aus Kinozilien und Drüsen. Die Flimmerzellen schlagen ausgehend vom zur Bauchhöhle offenen Ende uteruswärts. Dies dient dem Transport der Eizelle. Die sekretorisch aktiven Drüsenzellen produzieren das Tubensekret, welches als Transportflüssigkeit für Eizelle und Spermien fungiert. Ebenso ermöglicht es die für die Befruchtung notwendige Aktivierung der Spermien (Kapazitation). Des Weiteren hat die Flüssigkeit wahrscheinlich eine schützende und ernährende Funktion für den Präimplantationsembryo.

Die Eizelle kann bis zu 24h im Eileiter befruchtungsfähig bleiben, Spermien bis zu 48h und wahrscheinlich länger. Die befruchtete Eizelle wird innerhalb von drei Tagen in den Uterus transportiert.

Der Aufbau des Epithels ist hormonabhängig. Während der ersten Hälfte des Menstruationszyklus sind wenige Drüsenzellen zu finden. Diese nehmen in der zweiten Hälfte an Zahl zu. Gegen Ende des Zyklus findet man gehäuft Stiftchenzellen. Diese degenerierten Zellen werden abgestoßen<sup>13</sup>.

An die Lamina propria der Schleimhaut, die vor allem aus Bindegewebszellen besteht, schließt sich die Tunica muscularis an. Diese tubeneigene, komplex aufgebaute Muskulatur dient dem gegen den Strom gerichteten Transport der Spermien, der Eigenbewegung der Tube und der Fortbewegung der Eizelle. An ihrer Oberfläche wird die Tube von Serosa umgeben<sup>14</sup>.

---

<sup>12</sup> Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie. 2003, S. 274

<sup>13</sup> Wachtler F. Histologie. Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 2005, S. 421-422

<sup>14</sup> Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie. 2003, S. 274

### 1.2.3 Gefäßversorgung und Innervation

Die arterielle Versorgung der Tube erfolgt durch die Rr. tubarii der A. ovarica und der A. uterina. Diese Gefäßäste verlaufen in der Mesosalpinx.

Die Arterien werden von den dazugehörigen Venen begleitet, welche schlussendlich in die V. ovarica und in den Plexus uterinus bzw. uterovaginalis einmünden.

Der Lymphabfluss erfolgt in die Lnn. lumbales und in den Truncus lumbalis.

Die nervale Versorgung wird über den Plexus ovaricus sowie den Plexus uterovaginalis gewährleistet<sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 2003, S. 1068

## **2 Pathologische Grundlagen**

### **2.1 Ovarialtumoren**

Weil das Ovar aus drei histologisch unterschiedlichen Gewebearten aufgebaut ist, kann man dementsprechend drei Hauptgruppen von Neoplasien unterscheiden: Epitheliale Tumore, Keimstrang-Stroma-Tumore und Keimzelltumore<sup>16</sup>.

#### **2.1.1 Epitheliale Ovarialtumoren**

Epitheliale Tumore des Ovars leiten sich histologisch vom Zölomepithel ab. Weiters erfolgt eine genauere Beschreibung des Tumors anhand des Zelltyps. Somit lassen sich seröse, muzinöse, endometrioid, klarzellige und undifferenzierte Tumore klassifizieren. Der Brenner Tumor, der sich vom urothelialen Übergangsepithel ableitet, stellt eine Ausnahme dar. Die Tumore werden auch nach ihrer Wachstumsart in zystische und papilläre unterteilt. Epitheliale Tumordifferenzierungen nehmen mit 60-70% den größten Anteil an den Ovarialtumoren ein. Die Tumore werden nach ihrer Dignität in benigne und maligne unterteilt. Die niedrig malignen Borderlinetumore stellen eine Besonderheit des Ovarialtumors dar<sup>17</sup>.

##### **2.1.1.1 Benigne epitheliale Ovarialtumoren**

Gutartige Ovarialtumoren kommen, im Gegensatz zu malignen Tumoren des Ovars, vor allem bei Frauen zwischen dem 20. und 40. Lj. vor. Je nachdem, ob histologisch der drüsige oder der bindegewebige Anteil überwiegt, werden sie als Zystadenome oder Zystadenofibrome bezeichnet. Wie schon oben erwähnt, gibt es eine seröse, muzinöse, endometrioid und klarzellige oder urotheliale Zelldifferenzierung<sup>18</sup>.

##### **2.1.1.2 Borderline Tumore**

Borderline Tumore werden auch als LMP, Tumore mit geringer maligner Potenz, bezeichnet. Mikroskopisch findet man eine erhöhte Mitosezahl sowie Zell- und Kernatypien, also morphologische Kriterien von Malignität, jedoch fehlt ein

---

<sup>16</sup> Böcker W, Denk H, Heitz Ph.U. Pathologie. 2001, S. 846

<sup>17</sup> Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 2003, S. 31-32

<sup>18</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 471-475, 1459

destruktives und/oder invasives Wachstumsverhalten. Borderline Tumore machen etwa 10-15% aller malignen Ovarialtumoren aus.

Am häufigsten findet man eine seröse oder muzinöse Differenzierung. Vorwiegend jüngere Frauen um das 40. Lj. erkranken an dieser Art von Tumor. Borderline Tumore werden häufiger als invasive Ovarialkarzinome in einem früheren Stadium entdeckt und haben meist eine bessere Prognose<sup>19</sup>.

Die wichtigste therapeutische Option ist die chirurgische Resektion. Die Durchführung einer zusätzlichen Chemo- bzw. Strahlentherapie ist umstritten und führt nicht zu einer Verbesserung der Prognose<sup>20</sup>. Ein wichtiger prognostischer Faktor ist das Vorliegen von peritonealen Implantaten. Wenn diese invasiv sind, sinkt die Überlebensrate deutlich<sup>21</sup>.

### **2.1.1.3 Maligne epitheliale Ovarialtumore**

Aufgrund der drüsigen Struktur des Ovarialgewebes werden Malignome des Ovars als Adenokarzinome bezeichnet. Wegen ihrer oft zystischen Struktur werden sie auch als Zystadenokarzinome bezeichnet.

#### **2.1.1.3.1 Epidemiologie**

Epitheliale Tumore machen 60-70% der malignen Tumore des Ovars aus. Die jährliche Neuerkrankungsrate von 15/100.000 macht den Ovarialtumor zum 5. häufigsten Genitalmalignom der Frau. Das Risiko, dass eine Frau im Laufe ihres Lebens an einem Ovarialtumor erkrankt, ist 1-2%. Das Erkrankungsrisiko ist um das 60. Lj. am größten<sup>22</sup>. Ovarialkarzinome werden in 75% der Fälle erst sehr spät diagnostiziert. Der Tumor hat sich dann bereits jenseits des kleinen Beckens ausgebreitet und ist daher schon dem Stadium III bzw. IV zuzuordnen. Aufgrund der oft sehr späten Diagnosestellung ist die Prognose dementsprechend schlecht. An einem Ovarialkarzinom versterben mehr Frauen als an allen anderen Genitalmalignomen zusammen<sup>23</sup>.

---

<sup>19</sup> Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 2003, S. 32-34

<sup>20</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1479

<sup>21</sup> Kaufmann M, Costa S.D, Scharl A. Die Gynäkologie. 2006, S. 409

<sup>22</sup> Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie, Teil II. 2004, S. 1058-1059

<sup>23</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 293

### **2.1.1.3.2 Ätiologie, Pathogenese**

Das Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren. Mit steigendem Lebensalter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an einem Karzinom des Ovars zu erkranken. Neben dem Alter ist die Familienanamnese ein wichtiger Faktor. 3-10% der betroffenen Patientinnen weisen anamnestisch in ihrer Familie eine Häufung von Ovarial- bzw. Mammakarzinomen auf<sup>24</sup>.

Das Auftreten von hereditären Karzinomen ist oft mit einer Mutation des BRCA 1- bzw. 2-Gens vergesellschaftet. Das Risiko einer betroffenen Frau, im Laufe ihres Lebens an einem Karzinom zu erkranken, liegt bei ca. 40% für BRCA1 Mutationsträgerinnen, bei BRCA2 Mutationsträgerinnen ist das Risiko etwas geringer. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken<sup>25</sup>. Frauen mit genetischer/familiärer Risikobelastung erkranken durchschnittlich um 7-10 Jahre früher (early onset) als nicht belastete Frauen. 95% der Ovarialkarzinome treten allerdings bei Patientinnen ohne hereditären Hintergrund auf und werden als sporadisch aufgetretene Karzinome bezeichnet.

Durch die zyklisch stattfindende Ovulation kommt es zu einer Verletzung des Oberflächenepithels des Ovars mit konsekutiver Reparatur. Diese reparative Proliferation der Zellen ist häufig Ausgangspunkt für maligne Transformationen. Daher beeinflusst die Zahl der Ovulationen besonders die Tumorentstehung. Deshalb stellen eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine späte erste Schwangerschaft bzw. Nulliparität Risikofaktoren dar. Ovulationshemmer bzw. Multiparität wirken protektiv<sup>26</sup>.

### **2.1.1.3.3 Klassifikation**

Serös differenzierte Tumore sind mit 75% am häufigsten gefolgt von muzinösen. Endometrioide und klarzellige Tumore sind seltener. Auch Brennertumore sind weniger häufig. Undifferenzierte Karzinome machen weniger als 1% der epithelialen Tumore aus<sup>27</sup>.

---

<sup>24</sup> Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 2003, S. 5-8

<sup>25</sup> Kumar V, Abbas A. K, Fausto N, Mitchell R. N. Robbins basic pathology. 2007, S. 728-729

<sup>26</sup> Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 2003, S. 9

<sup>27</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1459

#### **2.1.1.3.3.1 Seröses Ovarialkarzinom**

Das serös differenzierte Ovarialkarzinom macht mit 35-75% den größten Anteil an allen Ovarialkarzinomen aus. Im fortgeschrittenen Stadium treten seröse Ovarialkarzinome in bis zu 50% bilateral auf. Die Tumore sind makroskopisch oft mehrere Zentimeter groß. Sie weisen eine vorwiegend zystisch gekammerte Struktur auf. Zusätzlich können aber auch solide Anteile vorhanden sein. Mikroskopisch findet man papilläre Epithelveränderungen, sowie die für den serösen Typ charakteristischen Psammomkörper<sup>28</sup>.

#### **2.1.1.3.3.2 Muzinöses Ovarialkarzinom**

Das muzinöse Ovarialkarzinom macht 5-20% der Fälle aus und kommt in 10-20% bilateral vor. Muzinöse Tumore können bis zu 50 cm groß werden. Charakteristisch ist die ausgeprägte Schleimbildung. Ansonsten weisen sie, gleich wie die serösen Karzinome, zystische und solide Anteile auf. Papilläre Strukturen sind hingegen viel seltener zu finden. Immunhistochemisch sind die muzinösen Karzinome durch eine Expression des Tumormarkers CEA charakterisiert<sup>29</sup>.

#### **2.1.1.3.3.3 Endometrioides Ovarialkarzinom**

Die endometrioiden Tumordifferenzierung findet man in 10-25% der Fälle. Die Tumore sind in 5-10% mit einer Endometriose vergesellschaftet. Außerdem kommt in ca. 30% ein gleichzeitiges Auftreten eines Endometriumkarzinoms vor. Histologisch zeigen sich endometrioiden Drüsenformationen<sup>30</sup>.

#### **2.1.1.3.3.4 Klarzelliges Ovarialkarzinom**

In 5-10% aller Ovarialkarzinome kommt eine klarzellige Differenzierung vor. Makroskopisch unterscheidet sich der Tumor nicht von den bereits erwähnten, histologisch aber sehr wohl. Er besteht aus großen Tumorzellen, die ein helles, glykogenreiches Zytoplasma aufweisen. Außerdem ist er durch papilläre, zystische Drüsenstrukturen gekennzeichnet. Typisch für diese Art von Tumor sind die sogenannten „Kragenknochenzellen“, welche wenig Zytoplasma, aber einen sehr großen Zellkern aufweisen. Wie beim endometrioiden Karzinom findet man eine gehäufte Assoziation mit Endometriose und mit Karzinomen des Endometriums<sup>31</sup>.

---

<sup>28</sup> Riede U. N, Werner M, Schäfer H. E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 2004, S. 866

<sup>29</sup> Riede U. N, Werner M, Schäfer H. E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 2004, S. 867

<sup>30</sup> Riede U. N, Werner M, Schäfer H. E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 2004, S. 867-868

<sup>31</sup> Riede U. N, Werner M, Schäfer H. E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 2004, S. 868

#### **2.1.1.3.3.5 Maligner Brenner Tumor**

Brenner Tumore werden auch als Übergangszellkarzinome bezeichnet. Histologisch ähneln sie dem urothelialen Epithel und sind zu 99% gutartig. Meist sind die Tumore nur wenige Zentimeter groß und befallen in 20% beide Eierstöcke<sup>32</sup>.

#### **2.1.1.3.4 Tumorausbreitung**

Die Metastasierung erfolgt am häufigsten per continuitatem oder lymphogen ins kleine Becken. Nach Kapseldurchbruch breitet sich der Tumor zunächst intraabdominell aus. Er befällt die Milz, den Darm, die Leberoberfläche, das Omentum majus und minus und das Zwerchfell. Später kommt es über den lymphogenen Abfluss zu einer Verbreitung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Seltener streut der Tumor hämatogen in die Lunge, die Leber oder in das ZNS. Knochenmetastasen sind eine Rarität<sup>33</sup>.

#### **2.1.1.3.5 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der FIGO Klassifikation. Diese beruht auf intraoperativen Befunden und erfasst Kriterien wie die lokale Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung.

---

<sup>32</sup> Böcker W, Denk H, Heitz Ph.U. Pathologie. 2001, S. 851

<sup>33</sup> Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie, Teil II. 2004, S. 1059

Abbildung 1: FIGO-Klassifikation des epithelialen Ovarialkarzinoms<sup>34</sup>

FIGO Stadium	Tumorausdehnung
I	Tumor beschränkt sich auf die Ovarien
I A	ein Ovar befallen, kein Kapseldurchbruch, kein maligner Aszites, tumorfreie Oberfläche
I B	beidseitiger Ovarienbefall, kein Kapseldurchbruch, kein maligner Aszites, tumorfreie Oberfläche
I C	Stadium I a oder I b mit Kapseldurchbruch od. Ovaroberfläche von Tumor befallen od. maligner Aszites
II	ein od. beide Ovarien betroffen mit pelviner Tumorausdehnung
II A	Uterus- und Tubenbefall
II B	Befall von anderen Beckengeweben
II C	Stadium II a od. II b mit Kapseldurchbruch od. Ovaroberfläche von Tumor befallen od. maligner Aszites
III	Tumor befällt ein od. beide Ovarien mit Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens u./od. positiven retroperitonealen od. inguinalen Lymphknoten, Leberkapselmetastasen
III A	mikroskopisch gesicherte Peritonealmetastasen außerhalb des kleinen Beckens
III B	makroskopische Peritonealmetastasen < 2 cm
III C	makroskopische Peritonealmetastasen ≥ 2cm u./od. pelviner bzw. inguinaler Lymphknotenbefall
IV	Fernmetastasen (z.B. Leberparenchym, Pleura)

### 2.1.1.3.6 Diagnostik

#### 2.1.1.3.6.1 Anamnese und klinische Symptomatik

Die Anamnese stellt eine wichtige Grundlage des diagnostischen Weges dar. Durch gezieltes Abfragen der oben erwähnten Risikofaktoren ist es dem Gynäkologen bereits vor der klinischen Untersuchung möglich, die Risikosituation der Patientin besser einzuschätzen.

<sup>34</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1477

Problematisch hinsichtlich der Diagnostik ist, dass Ovarialkarzinome in früheren Stadien meist asymptomatisch verlaufen. Erst in fortgeschrittenen Stadien treten Symptome auf, welche aber selbst dann noch keineswegs charakteristisch für diese Tumorentität sind.

Wenn sich der Tumor im kleinen Becken ausbreitet, geben die Patientinnen häufig ein Drückgefühl bzw. Schmerzen im Abdomen oder im Lumbalbereich an. Durch weiteres, infiltratives Wachstum kommen andere Symptome hinzu. Bei Befall des gastrointestinalen Bereichs treten häufig Übelkeit, Völlegefühl sowie Obstipation auf. Es kann sogar zu einem Darmverschluss kommen. Wenn der Tumor den Harntrakt infiltriert, sind Miktionsstörungen im Sinne von erschwerter Miktions, evtl. Inkontinenz und Harnleiterstauung mit Infektionen die Folge. Abnorme vaginale Blutungen können u.a. einerseits durch einen östrogenproduzierenden Ovarialtumor oder durch gleichzeitiges Auftreten eines Endometriumkarzinoms ausgelöst werden. Wenn bereits eine Peritonealkarzinose vorliegt, sind Symptome, welche durch den Aszites hervorgerufen werden, typisch. Zu denen zählt vor allem die Zunahme des Bauchumfangs. Sowohl eine Gewichtszunahme, im Sinne einer Vermehrung der Tumormasse, oder eine Gewichtsabnahme, im Sinne einer Tumorkachexie, sind möglich. Bei Metastasen in die Pleura oder die Lunge kann es zu Dyspnoe kommen<sup>35</sup>.

#### **2.1.1.3.6.2 Gynäkologische Untersuchung**

Die gynäkologische Untersuchung umfasst eine bimanuelle vaginale und rektovaginale Palpation. Wenn es sich um das Vorhandensein eines Malignoms handelt, tastet man unregelmäßige, schlecht abgrenzbare, derbe Knoten in der Gegend der Adnexe und/oder im Douglas Raum bzw. an der Uterushinterwand. Die Knoten sind meist schlecht beweglich. Meist sind beide Ovarien befallen. Die alleinige palpatorische Untersuchung ist jedoch nicht als Screening Methode geeignet<sup>36</sup>.

Zusätzlich zur vaginalen und rektalen Untersuchung ist eine Palpation des Abdomens angezeigt, um eventuell sehr große Tumore, die bereits aus dem kleinen Becken ragen, detektieren zu können<sup>37</sup>.

---

<sup>35</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 283-284

<sup>36</sup> Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 2003, S. 15

<sup>37</sup> Kaufmann M, Costa S.D, Scharl A. Die Gynäkologie. 2006, S. 413

Die Inspektion und Perkussion des Abdomens kann Aufschluss über das Vorliegen von Aszites geben<sup>38</sup>.

#### **2.1.1.3.6.3 Bildgebung**

Die vaginale Sonographie stellt eine wichtige Untersuchung zur genaueren Abklärung von palpatorisch erfassten Veränderungen des Ovars dar. Weil sie eine kostengünstige, wenig zeitaufwändige und wenig belastende Untersuchung ist, wird sie häufig in der Routineuntersuchung und in der Rezidivdiagnostik eingesetzt. Das Ziel einer Sonographie ist, funktionelle Zysten von tatsächlichen Neoplasien zu unterscheiden. Neoplasien sind durch folgende Befunde gekennzeichnet: Unschärf begrenzte, solid-zystische Strukturen, die größer als 5 cm sind und einen inhomogenen Aufbau haben. Weiters weisen Wandverdickungen mit papillären Auflagerungen und Septenbildungen auf einen malignen Prozess hin<sup>39</sup>. Maligne Tumore treten häufiger beidseitig auf.

Für die vaginale Sonographie gilt allerdings, dass sie vor allem bei asymptomatischen Patientinnen und zur Detektion von früheren Stadien nur eine begrenzte Aussagekraft hat<sup>40</sup>.

Die abdominale Ultraschalluntersuchung dient vor allem der genaueren Abklärung von größeren Tumoren, die aus dem kleinen Becken ragen. Außerdem können die Bauchorgane dargestellt werden, um eventuelle metastatische Absiedelungen z.B. in der Leber zu entdecken. Auch das Vorliegen von Aszites kann überprüft werden und ggf. ultraschallgezielt punktiert und folglich zytologisch untersucht werden. Weiters können die Nieren beurteilt werden und somit eventuelle Harnabflussstörungen bzw. Stauungszeichen gesehen werden. Ein Thoraxröntgen dient dazu, einen Pleuraerguss oder Metastasen in der Lunge bzw. einen Pleuraerguss nachzuweisen. Dies bedeutet, dass der Tumor bereits dem Stadium IV zuzuordnen ist<sup>41</sup>. Weitere apparative Untersuchungen werden evtl. bei speziellen Fragestellungen oder Unklarheiten hinzugezogen. Wenn der Verdacht auf einen primären Darmtumor besteht, sollte eine Koloskopie zum Ausschluß eines primären Malignoms des Kolons durchgeführt werden. Bei dem Verdacht,

---

<sup>38</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 286

<sup>39</sup> Kaufmann M, Costa S.D, Scharl A. Die Gynäkologie. 2006, S. 414

<sup>40</sup> Fishman D.A, Leeber C, Blank S.V. et al. The role of the ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2005 April, 192(4):1214-21

<sup>41</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 283-288

auf Blasenbefall empfiehlt sich eine Zystoskopie. CT und MR Untersuchungen können zur Beurteilung der Lymphknoten bzw. der Tumorausbreitung eingesetzt werden. Der beste diagnostische und therapeutische Weg bei Verdacht auf einen malignen Ovarialtumor ist allerdings die Operation mit anschließendem operativem Staging<sup>42</sup>.

#### **2.1.1.3.6.4 Tumormarker**

Der am häufigsten verwendete Tumormarker in Bezug auf das Ovarialkarzinom ist das CA 125 v.a. für seröse Karzinome. Evtl. können CA 19-9 bzw. CA 72-4 für muzinöse Karzinome Verwendung finden<sup>43</sup>. CA 125 ist ein Protein, das in einer höheren Konzentration als in anderen Zellen in den Zellen des Ovars zu finden ist. Dieser Tumormarker ist in 80% der Fälle von Ovarialkarzinom in einem höheren Stadium erhöht. Jedoch findet sich in früheren Stadien des Karzinoms lediglich eine Erhöhung von ca. 30-50%<sup>44</sup>. Somit ergibt sich eine Limitation der Aussagekraft von Tumormarkern in der Diagnostik. Deshalb werden Tumormarker vor allem zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Es ist also durchaus wichtig, präoperativ den Tumormarker im Serum zu bestimmen. Des Weiteren gilt für alle oben genannten Tumormarker, dass es zu falsch positiven Ergebnissen durch benigne Erkrankungen wie Endometriose, Entzündungen im Abdomen, Leiomyome des Uterus oder eine Schwangerschaft kommen kann<sup>45</sup>.

#### **2.1.1.3.7 Therapie**

Die therapeutischen Interventionen richten sich einerseits nach dem Stadium, in dem sich der Tumor befindet und andererseits nach dem Allgemeinzustand der Patientin. Es gibt folgende Therapieoptionen:

##### **2.1.1.3.7.1 Operative Therapie**

Als Standard in der operativen Vorgangsweise wird eine mediane Laparotomie durchgeführt, bei der der Uterus und die Adnexe sowie das Omentum majus entfernt werden. Es wird versucht, je nach Ausdehnung des Karzinoms, alle makroskopisch sichtbaren Metastasen zu entfernen. Oft sind Teile des Darms betroffen und deshalb ist eine teilweise Dick- und/oder Dünndarmentfernung

---

<sup>42</sup> Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie, Teil II. 2004, S. 1063

<sup>43</sup> Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie, Teil II. 2004, S. 1064

<sup>44</sup> Clarke-Pearson D.L. Screening for Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2009, 361:170-7

<sup>45</sup> Nosov V, Su F, Amneus M, Birrer M, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 2009, 200:639

nötig<sup>46</sup>. Im Anschluss werden bei intraabdominaler Tumorfreiheit auch die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten entfernt. Die Entfernung der Lymphknoten sowie des großen Netzes und die multiplen Biopsien des Peritoneums dienen dem genauen Staging des Tumors. Nach histologischer Aufarbeitung dieser Gewebe ist es in 40% der Fall, dass das Karzinom einem höheren Stadium zuzuordnen ist als man präoperativ angenommen hatte.

Ziel der radikalen operativen Therapie ist es, in jedem Fall den Tumor und dessen metastatische Absiedelungen so komplett wie möglich zu entfernen bzw. eine weitgehende Tumorreduktion (Reste <2cm) zu erreichen. Die Größe der noch verbliebenen Tumorreste ist der wichtigste Parameter in Bezug auf die Gesamtprognose und bietet auch eine dementsprechend gute oder schlechte Ausgangsposition für die nachfolgende Chemotherapie.

Bei Patientinnen in noch fertilem Alter mit Kinderwunsch ist es grundsätzlich möglich, im Stadium I A G1 (und G2) das gesunde Ovar und den Uterus zu erhalten. Allerdings ist auf eine mäßig erhöhte Rezidivrate hinzuweisen<sup>47</sup>.

#### **2.1.1.3.7.2 Chemotherapie**

Wenn sich nach genauem Staging das Tumorstadium I A od. I B G 1 ergibt, ist eine adjuvante Chemotherapie nicht indiziert. Ab dem Stadium I A od. I B G2 od. G 3 bis zum Stadium II A ist eine Chemotherapie angezeigt. Die Therapie wird üblicherweise über 4 bis 6 Zyklen durchgeführt und besteht meist aus Carboplatin Paclitaxel. Diese Form der Therapie kann auch bei suboptimal operierten Patientinnen als palliative Chemotherapie durchgeführt werden<sup>48</sup>. Bei inkomplett operierten oder inoperablen Tumoren in den höheren Stadien III und IV kann primär auch eine neoadjuvante Chemotherapie verabreicht werden, um so die Tumormasse für die nachfolgende Operation und damit verbundenen Komplikationen zu reduzieren<sup>49</sup>.

Eine weitere therapeutische Option ist die intraperitoneale Gabe von Cisplatin und Paclitaxel. Diese Therapieform ist aber derzeit kein Standardverfahren. Wenn sie doch zum Einsatz kommt, sollte sie individuell auf die bestimmte Patientin abgestimmt sein. Armstrong et al beschäftigten sich in einer Studie mit den

---

<sup>46</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1480-1483

<sup>47</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 296-297

<sup>48</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 298

<sup>49</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1493

Effekten einer solchen Therapie bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom im Stadium III und einer Resttumorgröße von  $\leq 1$  cm. Sie zeigten, dass die intraperitoneale Gabe im Gegensatz zur alleinigen intravenösen Gabe der Chemotherapeutika zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt. Allerdings bringt eine solche Therapie auch einige Nachteile. Patientinnen, denen Cisplatin und Paclitaxel intraperitoneal verabreicht wurde, hatten signifikant mehr Nebenwirkungen wie Neuropathie oder Schmerzen<sup>50</sup>. Außerdem zeigten Walker et al, dass die Verabreichung der Medikamente über einen intraperitonealen Katheter relevante lokale Komplikationen mit sich bringen kann<sup>51</sup>.

#### **2.1.1.3.7.3 Hormontherapie**

Die Hormontherapie spielt bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms nur eine untergeordnete Rolle. Zwar können in 70% Östrogen- und in ca. 50% Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden, diese sind aber meistens in ihrer Funktion fehlerhaft. Im Falle eines Tumormarkeranstieges nach Komplettremission ohne gefundenes pathologisches Korrelat kann evtl. eine Therapie mit Antiöstrogenen, einem GnRH-Analogon oder Gestagen versucht werden um eine verlängerte stabile Phase der Krankheit zu erreichen<sup>52</sup>.

#### **2.1.1.3.7.4 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie ist heutzutage als primäre Tumorthherapie von der Chemotherapie verdrängt worden. Im palliativen Bereich zeigt diese Therapieform aber sehr gute Erfolge. Vor allem bei Rezidiven im kleinen Becken kann der Tumor verkleinert werden und so eine Symptomlinderung erfolgen<sup>53</sup>.

#### **2.1.1.3.8 Prognose**

Die 5 Jahresüberlebensrate für Karzinome im Stadium I liegt bei ca. 80%, im Stadium II bei 65%, im Stadium III bei 20-40% und im Stadium IV nur mehr bei 11%<sup>54</sup>. Das Ovarialkarzinom hat die schlechteste Prognose unter allen gynäkologischen Malignomen. Ungefähr 65% der Patientinnen erleiden ein

---

<sup>50</sup> Armstrong D.K, Bundy B, Wenzel L, et al. Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2006, 354:34-43

<sup>51</sup> Walker J.L, Armstrong D. K, Huang H. Q, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology. 2006, 100:27-32

<sup>52</sup> Kaufmann M, Costa S.D, Scharl A. Die Gynäkologie. 2006, S. 431

<sup>53</sup> Kaufmann M, Costa S.D, Scharl A. Die Gynäkologie. 2006, S. 431

<sup>54</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1503

Rezidiv. Zu den wichtigsten Prognosefaktoren gehört neben dem Tumorstadium vor allem die Größe des verbliebenen Tumorrestes. Der histologische Subtyp und der Differenzierungsgrad haben einen untergeordneten Einfluss auf die Prognose. Muzinöse Karzinome weisen eine bessere Prognose als z.B. undifferenzierte Karzinome im Frühstadium auf<sup>55</sup>. Günstige Prognosefaktoren sind v.a. ein Alter <60 Jahren und ein guter Allgemeinzustand der Patientin<sup>56</sup>.

## **2.1.2 Nicht-Epitheliale Ovarialtumoren**

Nichtepitheliale Tumore des Ovars machen ca. 10% aller Tumore des Ovars aus. Die häufigsten Vertreter sind die Keimzelltumore und die Keimstrang-Stromatumore. Andere, seltene Vertreter sind auch die Sarkome. Die Unterscheidung zwischen epitheliale oder nicht-epitheliale Ursprung ist hinsichtlich der Therapie wesentlich<sup>57</sup>.

### **2.1.2.1 Keimzelltumore**

#### **2.1.2.1.1 Epidemiologie**

Maligne Keimzelltumore machen ca. 5% aller Ovarialmalignome aus. Der Altersgipfel liegt im Kindes- und jungen Erwachsenenalter. 95% der Keimzelltumore sind benigne, meist handelt es sich um Teratome<sup>58</sup>.

#### **2.1.2.1.2 Histopathologie und Klassifikation**

Die omnipotente, primitive Keimzelle gilt als Ausgangspunkt für die maligne Transformation und kann sich entweder embryonal oder extraembryonal differenzieren. Der Tumor kann aus allen 3 Keimblättern (Ektoderm, Mesoderm, Endoderm) entstehen und auch unterschiedlich ausgereift sein<sup>59</sup>.

In der folgenden Abbildung wird die Histogenese der Keimzelltumore erläutert.

---

<sup>55</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S. 299

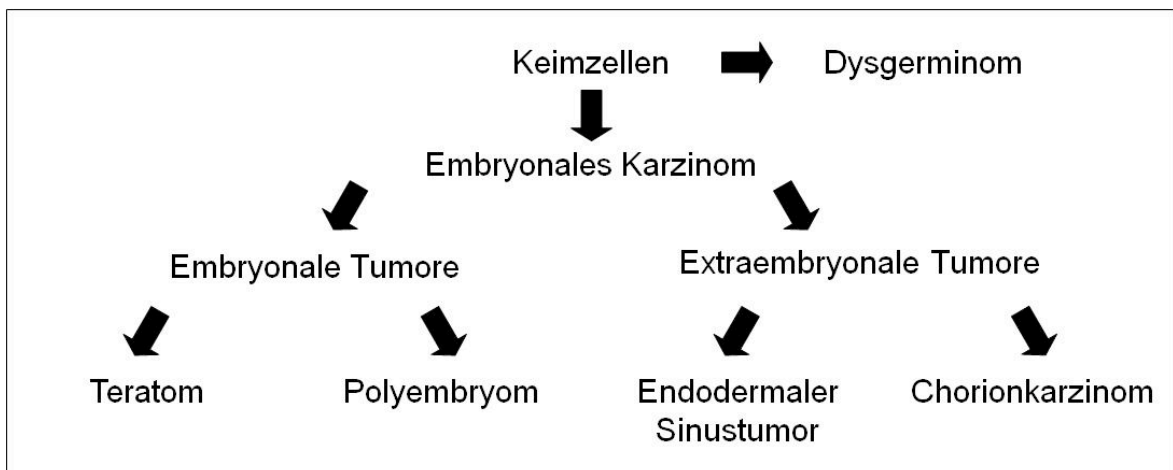
<sup>56</sup> Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 2003, S. 81

<sup>57</sup> Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. 2007, S. 1504

<sup>58</sup> Böcker W, Denk H, Heitz Ph.U. Pathologie. 2001, S. 853

<sup>59</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 110

Abbildung 2: Histogenese der Keimzelltumoren<sup>60</sup>



#### 2.1.2.1.2.1 Dysgerminom

Das Dysgerminom stellt den häufigsten malignen Keimzelltumor dar. Er kommt vorwiegend bei Frauen unter dem 30. LJ. vor. Diese Tumore treten auch häufig während einer Schwangerschaft auf. Sie verursachen unspezifische Symptome, wachsen sehr schnell und können sehr groß werden. 70-80% der Tumore sind auf ein Ovar begrenzt, also im Stadium I A<sup>61</sup>. Bei Dysgerminomen ist in der Regel nicht mit einem Anstieg der Tumormarker hCG und AFP zu rechnen. Hingegen ist eine Erhöhung der LDH typisch<sup>62</sup>. Bei Frauen mit Kinderwunsch im Stadium I A ist die alleinige Entfernung des betroffenen Ovars möglich. Das kontralaterale Ovar sollte aber inspiziert und evtl. biopsiert werden. Wenn ein Stadium I B oder höher vorliegt, oder die Patientin ihre Familienplanung bereits abgeschlossen hat, ist eine beidseitige Adnexektomie mit Hysterektomie und Entfernung des großen Netzes angezeigt<sup>63</sup>. Dysgerminome sprechen gut auf eine Radiotherapie an. Dennoch wird der Chemotherapie der Vorzug gegeben, weil mit dieser Therapie in den meisten Fällen die Fortpflanzungsfähigkeit erhalten bleibt. Ab dem Stadium I B ist eine adjuvante Chemotherapie mit Bleomycin/Etoposid/Cisplatin angezeigt.

Die 5 Jahresüberlebensrate liegt bei ca. 90%, wobei die seltenen Rezidive v.a. im ersten Behandlungsjahr auftreten<sup>64</sup>.

<sup>60</sup> Ebd.

<sup>61</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S.305-306

<sup>62</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 111

<sup>63</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S.306

<sup>64</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 111-112

#### **2.1.2.1.2.2 Unreifes Teratom**

Unreife Teratome machen ca. 1% der Ovarialtumoren aus. Sie kommen fast immer vor dem 20. LJ. vor. Die Komponenten aller 3 Keimblätter sind undifferenziert ausgebildet. Teratome metastasieren schnell in den Peritonealraum. Die Prognose ist deshalb sehr schlecht. Teratome treten meist einseitig auf. Daher ist die Therapie der Wahl meist die einseitige Entfernung des Ovars. Bei intraperitonealer Aussaat ist eine Chemotherapie wie oben erwähnt indiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist ungünstig<sup>65</sup>.

#### **2.1.2.1.2.3 Dottersacktumore**

Dottersacktumore sind die häufigsten Ovarialmalignome um das 19. LJ. Sie wachsen sehr schnell und führen deshalb auch relativ rasch und akut zu einer klinischen Symptomatik. Im Rahmen einer operativen Therapie wird zunächst die Tumormasse entfernt und anschließend eine Chemotherapie durchgeführt. Die meisten Dottersacktumore befinden sich zum Zeitpunkt der Operation im Stadium I A. Eine Chemotherapie ist aber in allen Stadien notwendig. Durch diese kombinierte Therapie kann die Mortalität wesentlich gesenkt werden. Zur Verlaufskontrolle wird der Tumormarker AFP herangezogen.

#### **2.1.2.1.2.4 Seltene Keimzelltumore**

Die hochmalignen nicht-gestationsbedingten Chorionkarzinome (sezernieren  $\beta$ -HCG), embryonale Karzinome und die Polyembryome sind sehr selten. Sie treten häufig als Mischformen auf und haben eine eher schlechte Prognose<sup>66</sup>.

### **2.1.2.2 Keimstrang-Stroma-Tumore**

8% der Ovarialtumoren fallen in diese Gruppe. Keimstrang-Stroma-Tumore sind in der Regel hormonaktiv. Sie finden ihren Ursprung entweder im Mesenchym oder in den Keimsträngen.

#### **2.1.2.2.1 Granulosazelltumore**

Der Granulosazelltumor stellt mit ca. 10% den häufigsten nicht-epithelialen Ovarialtumor dar. Im Falle dieses Tumors ist eine juvenile, prognostisch günstigere (Häufigkeit ca. 5%) von der viel häufigeren, adulten Form, zu unterscheiden. Die meisten Frauen erkranken postmenopausal. Tritt der Tumor

---

<sup>65</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S.307

<sup>66</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S.307

vor der Pubertät auf, zeigt sich aufgrund der Östrogenproduktion des Tumors das klinische Bild einer Pseudopubertas praecox. Frauen im reproduktiven Alter klagen oft über Zyklusstörungen. Frauen in der postmenopausalen Phase werden durch vaginale Blutungen symptomatisch. Granulosazelltumore treten bevorzugt in Kombination mit Endometriumkarzinomen oder zumindest mit einer Hyperplasie des Endometriums auf. 90% der Tumore befallen nur ein Ovar. Makroskopisch ist der Tumor aufgrund des hohen Lipidgehaltes durch seine gelbe Farbe gekennzeichnet.

Im Stadium I A wird bei Frauen mit Kinderwunsch eine einseitige Adnexentfernung mit Hysteroskopie und Kürettage des Uterus durchgeführt. Bei den höheren Stadien, abgeschlossener Familienplanung und bei postmenopausalen Patientinnen wird ein operatives Vorgehen wie beim epithelialen Ovarialkarzinom durchgeführt. Bei inkomplett resezierten oder metastasierten Tumoren ist eine nachfolgende Chemotherapie angezeigt. Die 10 Jahresüberlebensrate liegt bei 70-95%. Die Tumore neigen jedoch zu Spätrezidiven, selbst nach Jahrzehnten.

#### **2.1.2.2.2 Androblastome**

Diese Tumore machen nur einen geringen Anteil aller Ovarialmalignome aus. Sie sind zu 90% benigne. Die klinischen Symptome werden durch die Produktion von Androgenen geprägt. Es kommt zu einer Oligomenorrhö gefolgt von einer Amenorrhö. Außerdem bilden sich die weiblichen Geschlechtsmerkmale zurück und es kommt zu einer zunehmenden Vermännlichung. Die Therapie besteht in einer Operation<sup>67</sup>.

## **2.2 Tubenkarzinom**

### **2.2.1 Epidemiologie**

Die Tube weist am seltensten unter den weiblichen Geschlechtsorganen maligne Veränderungen auf. Die Inzidenz eines primären Karzinoms liegt zwischen 0,1% und 0,4%, der Altersgipfel zwischen 55 und 60 Jahren. Häufiger findet man einen sekundären metastatischen Befall durch primäre Ovarial- bzw. Endometriumkarzinome.

---

<sup>67</sup> Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2005, S.307-309

## 2.2.2 Histopathologie und Tumorausbreitung

Tubenkarzinome leiten sich vom Müller-Epithel ab. Adenokarzinome mit einer serös-papillären Differenzierung kommen neben der endometrioiden am häufigsten vor. 80% der Karzinome sind einseitig und vor allem in der Ampulle lokalisiert.

Die Tumorausbreitung erfolgt intraperitoneal und lymphogen in die retroperitonealen bzw. paraaortalen Lymphknoten. Eine hämatogene Ausbreitung ist selten<sup>68</sup>.

## 2.2.3 Risikofaktoren

Höheres Lebensalter, Nulliparität und Infertilität gelten als Risikofaktoren für die Entstehung eines Tubenkarzinoms. Außerdem wird berichtet, dass eine chronische Entzündung der Tuben bzw. eine Endometriose in Zusammenhang mit dieser Erkrankung stehen könnte. Eine Mutation des BRCA 1 und/oder BRCA 2 Gens spielt ebenfalls eine Rolle in der Tumorgenese.<sup>69</sup> Im Falle einer Mutation der oben genannten Gene ist es sinnvoll, nach Abschluss der Familienplanung eine prophylaktische Adnexektomie durchzuführen<sup>70</sup>.

## 2.2.4 Symptome

Tubenkarzinome werden aufgrund des früheren Auftretens von klinischen Symptomen häufiger als Ovarialkarzinome im Stadium I bzw. II diagnostiziert. In 50-60% findet man abnorme Blutungen bzw. einen abnormen vaginalen Fluor. 30-49% der Patientinnen klagen über eine abdominale Schmerzsymptomatik, die entweder kolikartig oder dumpf ist. Das Karzinom verschließt in seltenen Fällen die Tube und es entsteht ein sogenannter Tubenhydrops, der durch einen fleischwasserfarbenen Fluor klinisch auffällig wird. Eine Expansion der Tube führt im Stadium III und IV häufig zu einer Zunahme des Bauchumfangs. Weitere Symptome in fortgeschrittenen Stadien sind Dyspnoe, Obstipation und Bauchschwellung<sup>71</sup>.

---

<sup>68</sup> Kiechle M. B. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2007, S. 534-535

<sup>69</sup> Ajithkumar T.V. MD. et al. Primary Fallopian Tube Carcinoma. Obstetrical and Gynecological Survey. 2005, 60(4): 247

<sup>70</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 152-153

<sup>71</sup> Ajithkumar T.V. MD. et al. Primary Fallopian Tube Carcinoma. Obstetrical and Gynecological Survey. 2005, 60(4): 247

### **2.2.5 Diagnostik**

Die diagnostische Abklärung beinhaltet die Durchführung eines Tastbefundes und eine sonographische Untersuchung der Adnexe. Wie beim Ovarialkarzinom ist häufig ein Adnextumor zu tasten. Sonographisch stellt sich meist ein Adnextumor dar, häufig findet man Aszites. Das Tubenkarzinom kann auch zu einer Erhöhung der Tumormarker CA-125 führen. Dieser eignet sich im Rahmen der Nachsorge gut als Verlaufsparemeter<sup>72</sup>.

### **2.2.6 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung ist identisch mit jener des Ovarialkarzinoms und erfolgt dementsprechend nach der FIGO Klassifikation. Im FIGO Stadium I ist der Tumor auf eine bzw. beide Tuben begrenzt. Im Stadium II breitet er sich im kleinen Becken aus, im Stadium III in der Bauchhöhle und/oder den retroperitonealen Lymphknoten. Beim Stadium IV sind Fernmetastasen vorhanden<sup>73</sup>.

### **2.2.7 Therapie**

Beim Vorliegen eines Tubenkarzinoms ist eine Hysterektomie sowie bilaterale Adnexektomie, Omentektomie und eine pelvine und paraaortale Lymphadenektomie indiziert. Ab dem Stadium I B ist eine systemische Chemotherapie angezeigt. Diese wird meist mit einer Kombination aus Taxanen und Carboplatin durchgeführt<sup>74</sup>.

### **2.2.8 Prognose**

Moore et al. verglichen in einer retrospektiven Fallkontrollstudie aus dem Jahr 2007 die Überlebensraten von Frauen, die an einem serösen Tubenkarzinom erkrankt waren, mit denen von Patientinnen, die an einem serösen Adenokarzinom des Ovars erkrankt waren. Daraus geht hervor, dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die 5 Jahres-Überlebensrate vor allem bei den Stadien I und II abzeichnet: 95% 5 Jahresüberlebensrate unter den Patientinnen mit einem Tubenkarzinom bzw. 76% unter den Frauen mit einem Ovarialkarzinom. Demgegenüber ist die 3 Jahresüberlebensrate in den

---

<sup>72</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 152-153

<sup>73</sup> Kiechle M. B. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2007, S. 535

<sup>74</sup> Kiechle M. B. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2007, S. 535

fortgeschrittenen Stadien III und IV für beide Karzinome annähernd gleich schlecht, nämlich ca. 59%<sup>75</sup>.

## **2.3 Krukenbergtumor**

### **2.3.1 Epidemiologie**

Metastatische Absiedelungen machen ca. 10% aller bösartigen Veränderungen im Ovar aus.

### **2.3.2 Histopathologie und Tumorausbreitung**

Schleimbildende Tumore, sogenannte Siegelringzellkarzinome, v.a. des Gastrointestinaltraktes, also des Kolons, des Rektums und des Magens, können sich im Ovar absiedeln. Diese werden definitionsgemäß als Krukenbergtumore bezeichnet. Aber auch Tumore z.B. der Mamma, der Tube, des Pankreas, der Gallenblase, der Lungen und der Nieren können in das Ovar metastasieren. Krukenbergtumore sind häufig bilateral und mit einer Peritonealkarzinose assoziiert<sup>76</sup>.

### **2.3.3 Symptome**

Die Symptome sind häufig abhängig von der Lokalisation des Primums. Im Falle eines Tumors des Gastrointestinaltraktes sind folgende zwei Symptome typischerweise zu beobachten:

- Stuhlunregelmäßigkeiten (Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation), vorwiegend ausgelöst durch einen primären Tumor des Dickdarms.
- Meläna (Teerstuhl), zu beobachten bei primären Magenkarzinomen<sup>77</sup>.

### **2.3.4 Diagnostik**

Üblicherweise zeigt sich sonographisch ein solider oder solid-zystischer Adnextumor. Es empfiehlt sich bei Verdacht, dass der Primärtumor vom Gastrointestinaltrakt ausgeht, eine exakte präoperative Abklärung (Gastroskopie, Koloskopie, CT des Abdomen). Außerdem können die Tumormarker CEA sowie

---

<sup>75</sup> Moore K. N. et al. Serous fallopian tube carcinoma: A retrospective, multi-institutional case-control comparison to serous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology*. 2007, 107: 398-403

<sup>76</sup> Böcker W, Denk H, Heitz Ph. U. *Pathologie*. 2001, S. 854

<sup>77</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 2005, S. 118

CA-125 bei primären Kolon- und Appendixkarzinomen erhöht sein. Trotz aller Bemühungen kann es der Fall sein, dass die Primumsuche vergeblich bleibt.

### **2.3.5 Stadieneinteilung**

Da Krukenbergtumore nicht primär aus dem Ovar kommen, erfolgt hier keine Klassifikation nach den FIGO Kriterien. Krukenbergtumore sind als Metastasen ihres Primums anzusehen.

### **2.3.6 Therapie**

Bei der operativen Therapie ist eine Adnexexstirpation, Omentektomie und Hysterektomie ohne eine Lymphadenektomie angezeigt. Eine Chemotherapie kann in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primums mit einem palliativem Gedanken sinnvoll sein. Bei Metastasen eines hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms ist auch eine antihormonelle Therapie indiziert.

### **2.3.7 Prognose**

Die 5 Jahresüberlebensrate liegt bei 10%. Metastasen von Primärtumoren des Kolons oder des Appendix weisen eine etwas bessere Prognose auf<sup>78</sup>.

## **2.4 Primäres Peritonealkarzinom**

### **2.4.1 Epidemiologie**

Diese seltene Tumorentität wurde erstmals 1959 von Swerdlow im Rahmen eines Case Reports beschrieben. Es werden viele Bezeichnungen für diese Art von Tumor verwendet: primäres Peritonealkarzinom, papillärer seröser Tumor des Peritoneums, multifokales extraovarielles seröses Karzinom und extraovariales papilläres seröses Karzinom. Nur wenige Studien befassen sich mit diesem Krankheitsbild. Das primäre Peritonealkarzinom ist in seiner Histologie und seinem Ansprechen auf die Therapie ähnlich dem Ovarialkarzinom. Patientinnen, die an einem Peritonealkarzinom erkranken, sind durchschnittlich 5 Jahre älter als

---

<sup>78</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 118-119

Ovarialkarzinompatientinnen<sup>79</sup>. Das primäre Peritonealkarzinom macht 7-13% aller malignen Ovarialtumore aus<sup>80</sup>.

#### **2.4.2 Histopathologie und Tumorausbreitung**

Das Peritonealmesothel ist morphologisch und histologisch mit dem Epithel der Ovarialoberfläche identisch. Sein Ursprung ist ebenfalls das embryonale Zölomepithel. Eine maligne Entartung kann also nicht nur die Ovaroberfläche betreffen, sondern die gesamte mit Mesothel bedeckte Bauchhöhle. Deshalb werden im Peritonealraum entdeckte Tumore nicht als Metastasen von Ovarialtumoren gesehen, sondern einer eigenen Tumorentität zugeordnet<sup>81</sup>. Das Ovar ist laut Definition also nicht bzw. nur mikroskopisch vom Tumor befallen. Das Peritonealkarzinom ist vom seltenen Pseudomyxoma peritonei abzugrenzen.

Das primäre Peritonealkarzinom breitet sich zunächst lokoregional im Peritonealraum aus und infiltriert in weiterer Folge auch die retroperitonealen Lymphknoten<sup>82</sup>.

#### **2.4.3 Symptome**

Iavazzo et al. haben in einer retrospektiven Studie zwischen 2002 und 2007 neun Fälle von Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom hinsichtlich der Symptome untersucht. Alle Patientinnen gaben abdominelle Beschwerden an. Drei der neun klagten über Obstipation, fünf über ein Spannungsgefühl im Abdomen und sieben präsentierten sich mit Aszites. Alle Patientinnen litten unter Gewichtsverlust und hatten pathologisch erhöhte Werte von CA 125<sup>83</sup>. In dem von Fromm et al. 1990 publizierten Report bildeten 74 erkrankte Patientinnen die Basis. 55% davon klagten über abdominelle Schmerzen, sowie 52% über ein Spannungsgefühl im Abdomen<sup>84</sup>.

---

<sup>79</sup> Bloss J.D. et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*. 2003, 89: 148-154

<sup>80</sup> Zhang C. et al. Advanced primary peritoneal carcinoma: clinicopathological and prognostic factor analyses. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2008, 9(6): 435-440

<sup>81</sup> Iavazzo C. et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: clinical and laboratory characteristics. *Arch Gynecol Obstet*. 2008, 278:53-56

<sup>82</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 2005, S. 158

<sup>83</sup> Iavazzo C. et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: clinical and laboratory characteristics. *Arch Gynecol Obstet*. 2008, 278:53-56

<sup>84</sup> Fromm G.L, Gershenson D.M, Silva E.G. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obst Gynecol*. 1990, 75(1):89-95

#### **2.4.4 Diagnose**

Im Vergleich zum Ovarialkarzinom ist der vaginale Tastbefund meist unauffällig, die Aszitesmenge jedoch typischerweise größer.

#### **2.4.5 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den FIGO Kriterien wie beim Ovarialkarzinom.

#### **2.4.6 Therapie**

Der wichtigste Pfeiler der Therapie ist der chirurgische, analog dem Ovarialkarzinom. Eine adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und Taxanen erzielt den höchsten Therapieerfolg.

#### **2.4.7 Prognose**

Peritonealkarzinome werden überwiegend im Stadium III bzw. IV diagnostiziert. Die Gesamt 5 Jahresüberlebensrate liegt zwischen 15 und 25%, also schlechter als beim Ovarialkarzinom<sup>85</sup>.

---

<sup>85</sup> Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2005, S. 158-159

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Material**

In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von insgesamt 1412 Patientinnen retrospektiv analysiert. Die Daten wurden den gynäkologisch-onkologischen Nachsorge – Krankengeschichten der betroffenen Patientinnen entnommen. Die Patientinnen sind im Zeitraum zwischen 1960 und 2007 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der medizinischen Universität Graz behandelt worden. Insgesamt wurden 20 zur Verfügung stehende klinische Parameter pro Patientin analysiert. Im Rahmen der Anamnese wurden Angaben zu präoperativ bestehenden Symptomen (Dauer der Symptome, Art der Symptome wie Dyspnoe, Zunahme des Bauchumfanges, abdominelle Schmerzen, Obstipation, urologische Symptome, abnorme gynäkologische Blutungen, Fluor, Gewichtsverlust, selbst getasteter Tumor, Meteorismus, Müdigkeit-Mattigkeit-Abgeschlagenheit, Inappetenz, Übelkeit-Emesis, Diarrhö, Gewichtszunahme, Schwellung einer Extremität und andere Symptome wie Fieber, Amenorrhoe, Anorexie, Cushing Syndrom, Hämatochezie, Hirsutismus, Melaena, Völlegefühl) systematisch abgefragt. Die durchschnittliche Anzahl der Symptome sowie das Vorhandensein von Symptomen wurden mittels des Programms Microsoft Excel 2003 errechnet und der Auswertung hinzugefügt. Die Daten erfassen Patientinnen, die an einem malignen Adnextumor (FIGO Stadium I-IV) erkrankt waren. Dazu gehören invasive Ovarialkarzinome, Borderlinetumore des Ovars, Tubenkarzinome, primäre Peritonealkarzinome, maligne Keimzelltumore des Ovars, maligne Stromatumore des Ovars, Kruckenbergstumore, sowie die selten auftretenden Sarkome, Karzinosarkome und Lymphome des Ovars.

### **3.2 Methoden**

Die Daten stammen aus der Nachsorgeambulanz der Univ. Frauenklinik des LKH Graz. Für die Diplomarbeit wurde eine bestehende Excel-Tabelle verwendet und ergänzt um Angaben aus der Nachsorgedokumentation. Ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde eingeholt (Nummer: 21-203; 09/10). Die Auswertungen wurden mit MS Excel 2003 (Microsoft, Redmond) und mit SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Il.) durchgeführt. Für Signifikanzprüfungen wurde generell eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0,05$

verwendet. Häufigkeiten wurden mit Kontingenztafeln, Pearson's Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test analysiert. Zur deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane, Standardabweichung und interquartile Bereiche berechnet. Es ist zu erwähnen, dass aufgrund der teilweise nicht vollständigen Daten nicht alle Tests mit der kompletten Fallzahl durchgeführt werden konnten.

### **3.3 Ziel der Analyse**

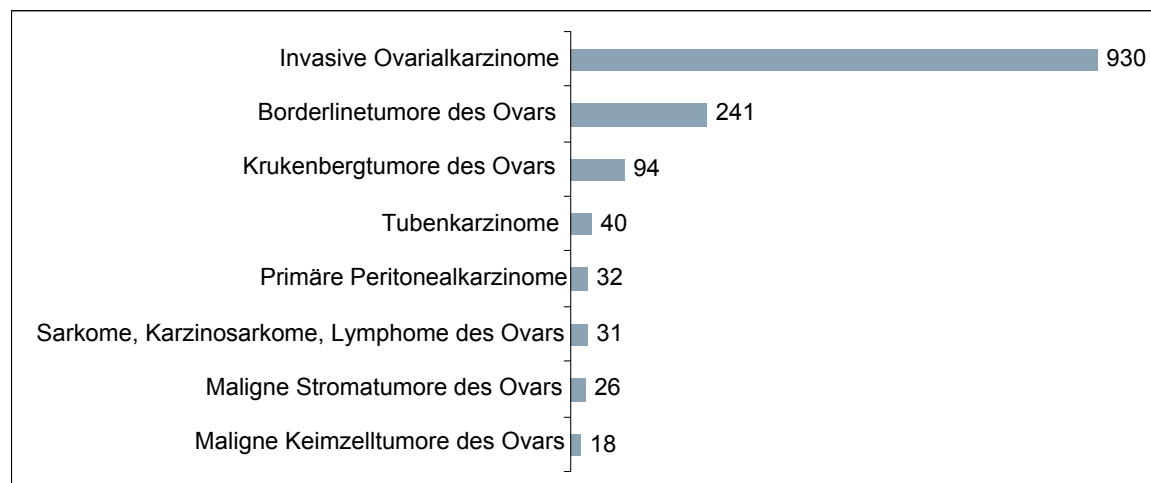
Ziel der Arbeit war es, die häufigsten präoperativen Symptome maligner Adnextumoren zu identifizieren. Mithilfe der Beschreibung der Prävalenz von solchen Symptomen sollte es in der Routinepraxis beim Allgemeinmediziner bzw. in gynäkologischen Spezialambulanzen möglich werden, früher als bisher die wichtigsten Diagnoseschritte einzuleiten und damit möglicherweise maligne Adnextumore früher als bisher zu entdecken bzw. gezieltere diagnostische Schritte zeitgerecht einzuleiten.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Häufigkeiten der einzelnen Adnextumore

Das Kollektiv für diese Studie wurde von insgesamt 1412 Patientinnen, bei denen ein maligner Adnextumor diagnostiziert wurde, gebildet. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumore wurde für das Gesamtkollektiv ermittelt und ist in Abbildung 3 in absoluten Zahlen dargestellt. Die größte Gruppe mit n=930 stellte die der invasiven Ovarialkarzinome dar. An zweiter Stelle fand sich mit n=241 die Gruppe der Borderlinetumore des Ovars, an dritter Stelle folgten die Krukenbergtumore mit n=94.

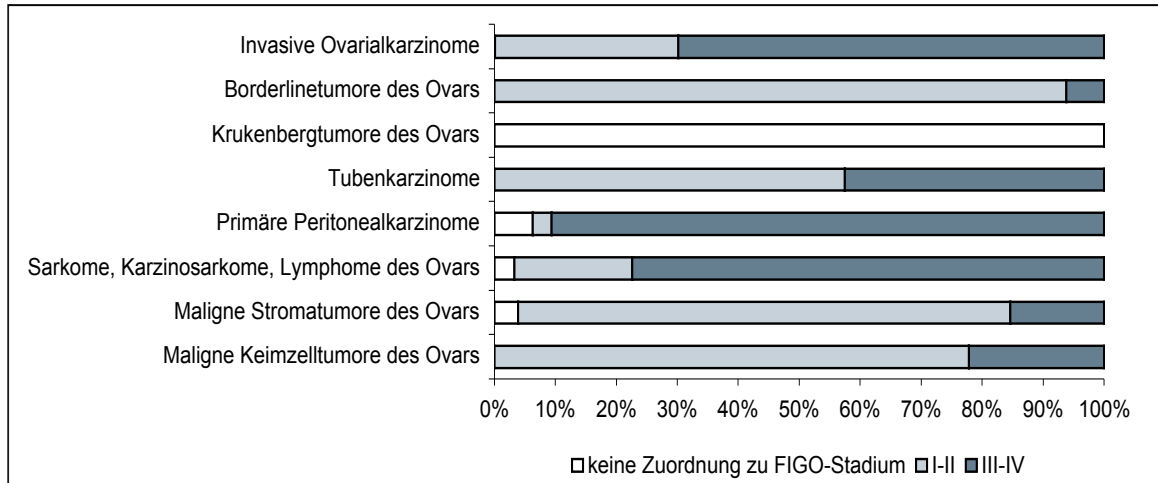
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der malignen Adnextumore



### 4.2 FIGO - Stadien

Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumore in Bezug auf das Tumorstadium wird in Abbildung 4 dargestellt. Krukenbergtumore werden nicht nach dem FIGO-Stadium klassifiziert. Sie sind als Metastasen ihres Primärkarzinoms zu werten. Im Falle von vier Tumorguppen, der invasiven Ovarialkarzinome, der primären Peritonealkarzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Lymphome und der Stromatumore, gab es aufgrund der teilweise unvollständigen Datenlage in einigen Fällen keine Zuordnung zu einem Stadium. Die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Subgruppen wird in Abbildung 4 bzw. 5 bzgl. der Stadienverteilung beschrieben.

**Abbildung 4: Stadienverteilung der einzelnen Subtypen maligner Adnextumoren**



Ca. 30% der Patientinnen, die an einem invasiven Ovarialkarzinom erkrankt waren, wurden zum Diagnosezeitpunkt dem Stadium I-II zugeordnet. Die Mehrzahl jedoch befand sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium.

Im Gegensatz dazu zeigt sich im Falle der Borderlinetumore, dass der Großteil der Patientinnen, nämlich 94%, dem Stadium I-II zugeordnet werden konnte.

Bei den Patientinnen mit einem Tubenkarzinom wurden zum Zeitpunkt der Diagnose 58% den FIGO Stadien I-II und 42% einem höheren Stadium zugeordnet.

Primäre Peritonealkarzinome sowie Sarkome, Karzinosarkome und Lymphome wurden häufiger bereits in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. 90% der Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom sowie 80% mit einem Sarkom, Karzinosarkom od. Lymphom befanden sich bereits im Stadium III-IV.

Im Gegensatz dazu wurden Stroma- und Keimzelltumore häufiger in einem frühen Stadium diagnostiziert. Patientinnen, die an einem Stromatumor erkrankt waren, wurden in 84% dem Stadium I-II zugeordnet. Patientinnen mit einem Keimzelltumor befanden sich in 78% der Fälle im Stadium I-II.

Die oben erläuterten Ergebnisse entsprechen weitgehend den Erkenntnissen der Literaturrecherche. Diese wurden bereits in den Kapiteln 2.1 bis 2.4 ausgeführt.

Invasive Ovarialkarzinome werden wegen der erst spät auftretenden Symptomatik zu 75% erst in einem Spätstadium diagnostiziert. Maligne Keimzelltumore sowie Stromatumore werden eher in einem früheren Stadium diagnostiziert.

Ausgenommen ist das unreife Teratom, das aufgrund seiner Heterogenität sehr destruktiv auftritt und dementsprechend eher im Spätstadium diagnostiziert wird. Tubenkarzinome und Borderlinetumore des Ovars werden aufgrund des früheren Auftretens von klinischen Zeichen früher als invasive Ovarialkarzinome entdeckt. Das primäre Peritonealkarzinom sowie Sarkome, Karzinosarkome und Lymphome des Ovars sind zum Diagnosezeitpunkt aufgrund ihrer hohen malignen Potenz meist schon fortgeschritten.

In der folgenden Tabelle wird die Stadienaufteilung der einzelnen Tumore in Absolutzahlen dargestellt. Es werden die häufiger vorkommenden Tumorguppen getrennt von den weniger häufigen Tumorentitäten gezeigt.

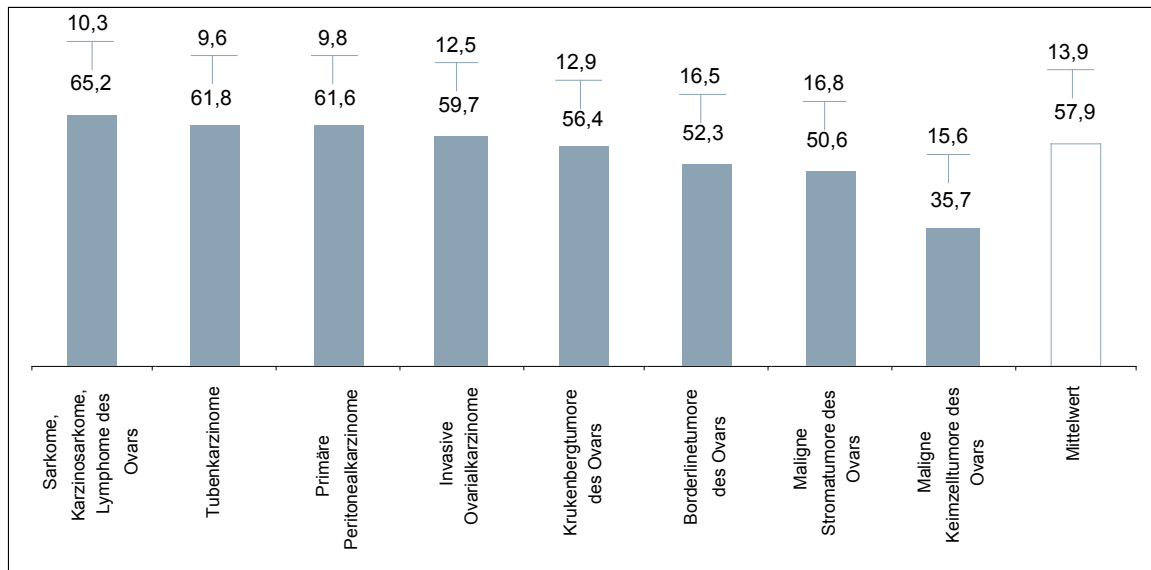
**Abbildung 5: Stadienverteilung maligner Adnextumore in Bezug auf deren Subtyp in absoluten Fallzahlen**

		Verteilung Stadien			Gesamt
		I-II	III-IV	keine Zuordnung	
seltene Tumorentitäten	Maligne Keimzelltumore des Ovars	14	4	-	18
	Maligne Stromatumore des Ovars	21	4	1	26
	Sarkome, Karzinosarkome, Lymphome des Ovars	6	24	1	31
	Primäre Peritoneal - karzinome	1	29	2	32
	Tubenkarzinome	23	17	-	40
	Krukenbergtumore des Ovars	-	-	94	94
häufige Tumorentitäten	Borderlinetumore des Ovars	226	15	-	241
	Invasive Ovarialkarzinome	280	649	1	930

### 4.3 Altersverteilung

In der Abbildung 6 wird der Altersdurchschnitt der Patientinnen in Bezug auf die einzelnen Subtypen der Adnextumore dargestellt. Das durchschnittliche Alter aller Patientinnen betrug 60 Jahre mit einer Standardabweichung von 14 Jahren.

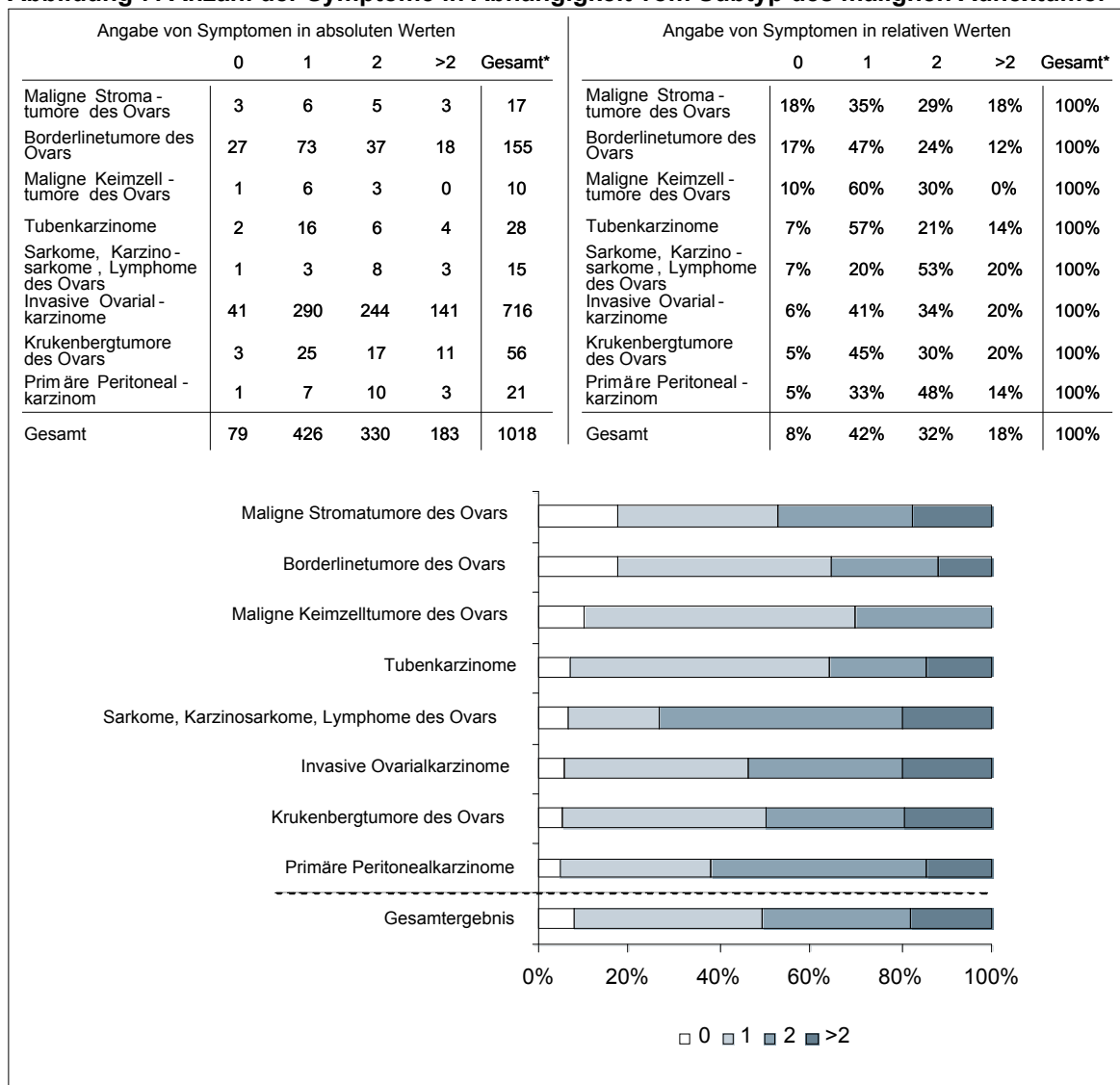
**Abbildung 6: Altersverteilung**



#### **4.4 Anzahl der Symptome**

Für das Gesamtkollektiv von 1018 vollständigen Datensätzen wurde gezeigt, dass 92% der Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt bereits mind. 1 Symptom aufwiesen. Für Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom hieß das, dass 290 Patientinnen ein Symptom hatten, 244 Frauen an zwei Symptomen und 141 an > 2 Symptomen litten. Bei Patientinnen mit einem Krukenbergtumor litten 45% der Patientinnen an einem Symptom, 30% an zwei und 20% an > 2 Symptomen. 73 Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars berichteten über ein Symptom, 37 Patientinnen über 2 und 18 Frauen über > 2 Symptome. Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom bzw. einem Sarkom, Karzinosarkom oder Lymphom klagten in 95% der Fälle über mind. ein Symptom. 6 Patientinnen mit einem Keimzelltumor bzw. einem Stromatumor litten an einem Symptom. 3 Frauen mit einem Keimzelltumor sowie 6 Patientinnen mit einem Stromatumor hatten zwei Symptome. 93% der Patientinnen, die an einem Tubenkarzinom erkrankt waren, berichteten über mind. ein Symptom.

**Abbildung 7: Anzahl der Symptome in Abhängigkeit vom Subtyp des malignen Adnextumor**



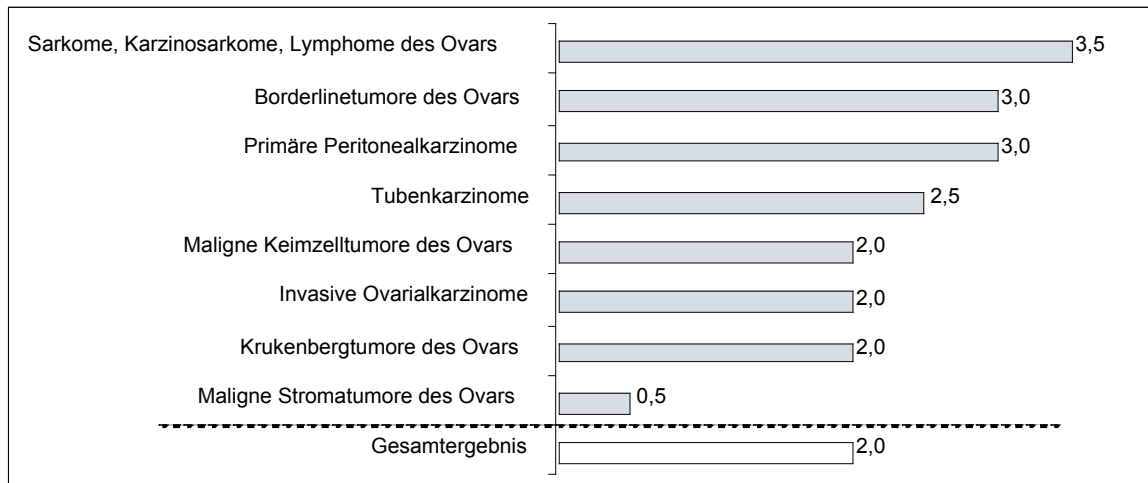
\* 100% entspricht der Gesamtheit der Fälle mit vorliegenden Informationen zu Symptomen

#### 4.5 Mediane Symptomedauer

Bei den Patientinnen, bei denen eine Angabe von Symptomen vorlag, lag die mediane Symptomedauer bei zwei Monaten. Bei einer differenzierten Betrachtung nach Tumorgruppen ergab sich folgendes Bild: Patientinnen mit einem Sarkom, Karzinosarkom oder Lymphom weisen die längste mediane Dauer bis zum Zeitpunkt der Diagnose auf. Die kürzeste mediane Symptomedauer fand sich im Falle der Patientinnen mit einem Stromatumor. Patientinnen mit einem Keimzelltumor, einem invasiven Ovarialkarzinom sowie einem Krukenbergtumor zeigten ein medianes Intervall von zwei Monaten. Frauen, die an einem Borderlinetumor des Ovars oder einem primären Peritonealkarzinom erkrankt

waren, wiesen drei Monate vor Diagnose Symptome auf. Patientinnen mit einem Tubenkarzinom wiesen eine mediane Dauer von 2,5 Monaten vor Diagnosestellung auf.

**Abbildung 8: Mediane Symptombdauer in Monaten in Abhängigkeit von der Art des malignen Adnextumor**



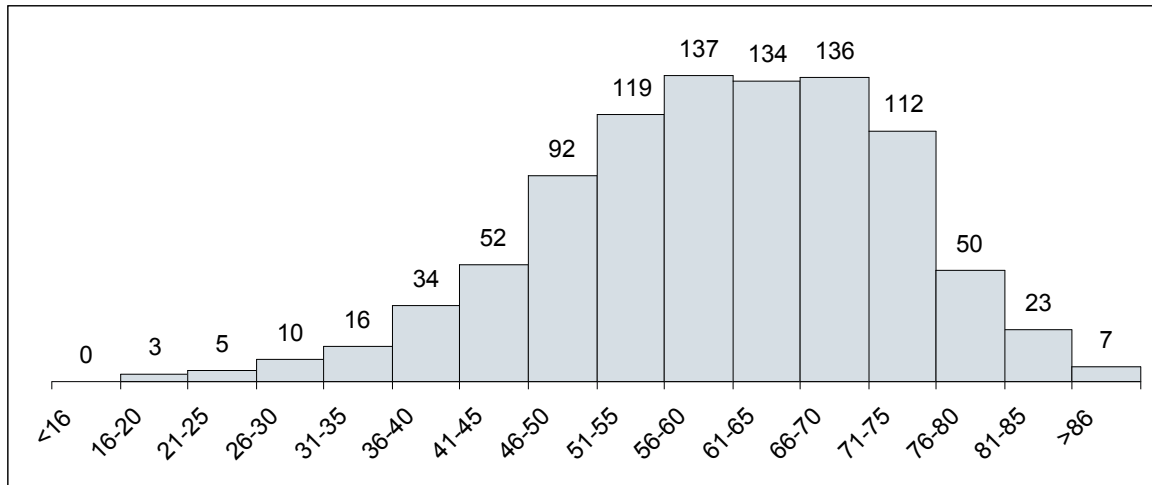
Im folgenden Teil soll genauer auf die Auswertung der Daten im Hinblick auf jede einzelne Tumorgruppe, beginnend mit der häufigsten, eingegangen werden. Aufgrund der Tatsache, dass teilweise Daten fehlten, wurden nur vollständige Datensätze zur weiteren Analyse verwendet.

#### **4.6 Gruppe der invasiven Ovarialkarzinome**

Wie bereits unter Punkt 4.1 ausgeführt, macht die Gruppe der invasiven Ovarialkarzinome den größten Anteil am untersuchten Kollektiv aus.

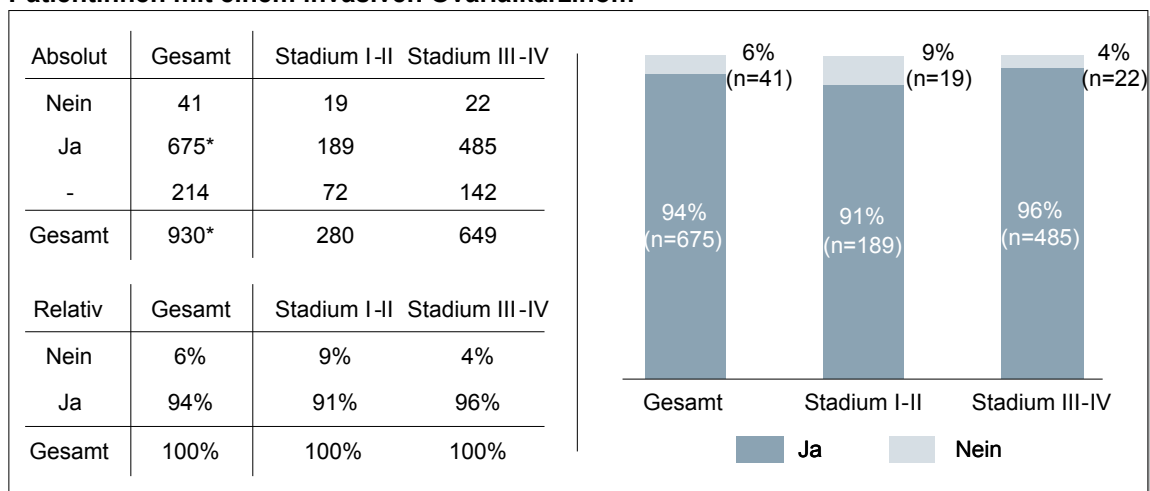
Das mediane Alter der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom lag bei 60 Jahren. Dies wird in Abbildung 9 dargestellt.

**Abbildung 9: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom**



In Abbildung 10 wird dargestellt, ob die Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom in der Anamnese eine Angabe zum Vorhandensein von Symptomen gemacht haben und wenn ja, welche. Aus der Auswertung ausgeschlossen waren jene Patientinnen (gesamt: n=214; Stadium I-II: n=72; Stadium III-IV: n=142), bei denen keine Angaben vorlagen. 94%, in absoluten Zahlen ausgedrückt 675 Patientinnen, wiesen zum Diagnosezeitpunkt bzw. schon davor Symptome auf. Es wurde gezeigt, dass 91% der Patientinnen im Stadium I-II sowie 96% der Patientinnen im Stadium II-IV über Symptome berichteten.

**Abbildung 10: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom**

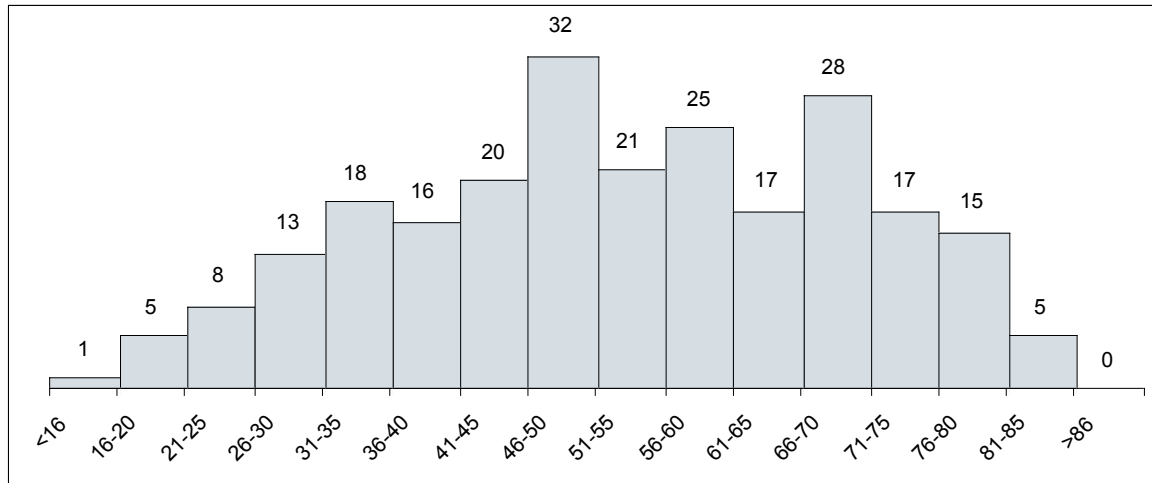


\* 1 Fall ohne Zuordnung zu einem FIGO-Stadium

## 4.7 Gruppe der Borderlinetumore des Ovars

Das mediane Alter der Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars lag bei 52 Jahren.

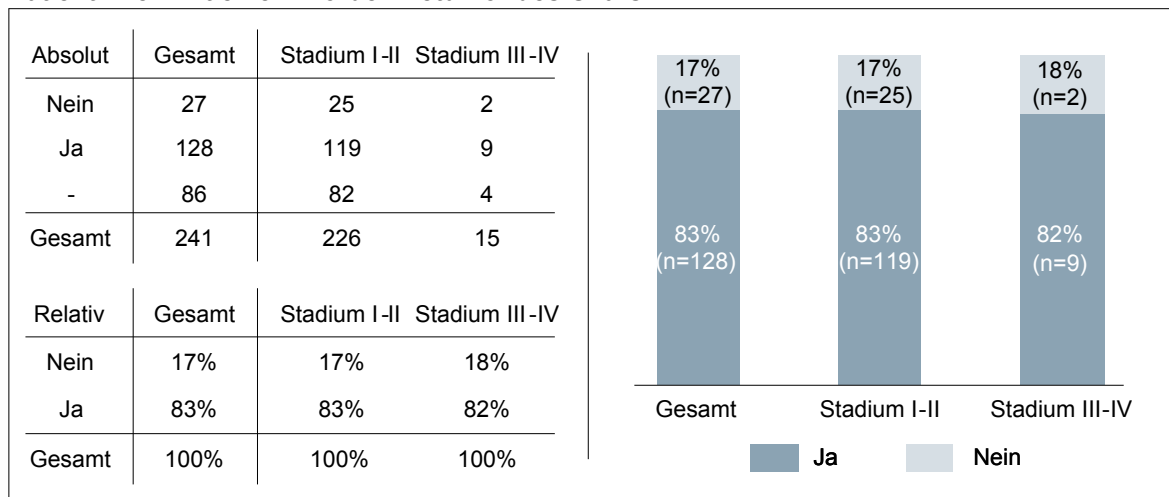
Abbildung 11: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars



128 Patientinnen klagten zum Diagnosezeitpunkt über vorhandene Symptome. Aus der Auswertung ausgeschlossen waren jene Patientinnen (n=86), bei denen keine Angaben zu Symptomen vorlagen.

Im Stadium I-II litten 119 Patientinnen an Symptomen, im Stadium III-IV 9 Frauen.

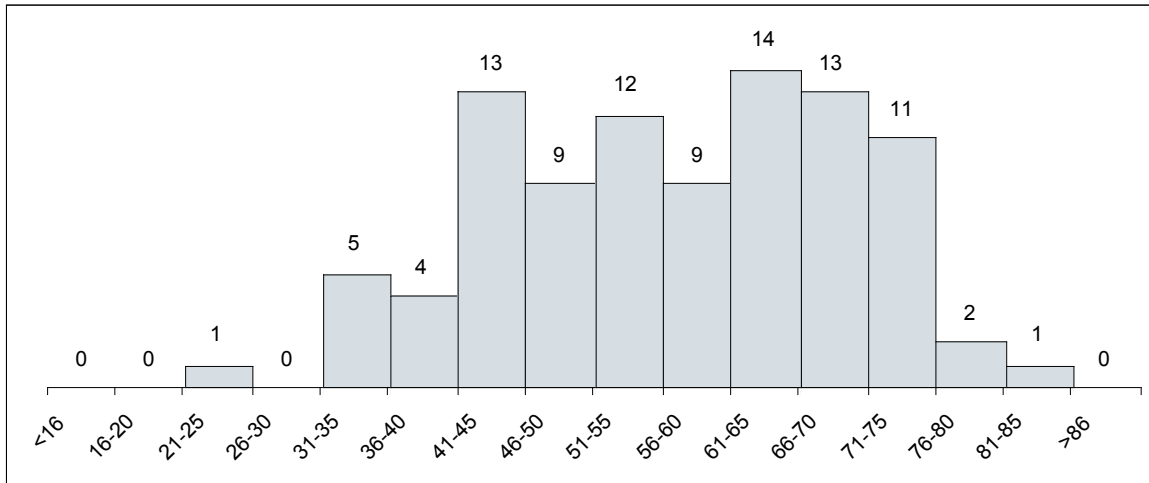
Abbildung 12: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars



#### 4.8 Gruppe der Krukenbergtumore des Ovars

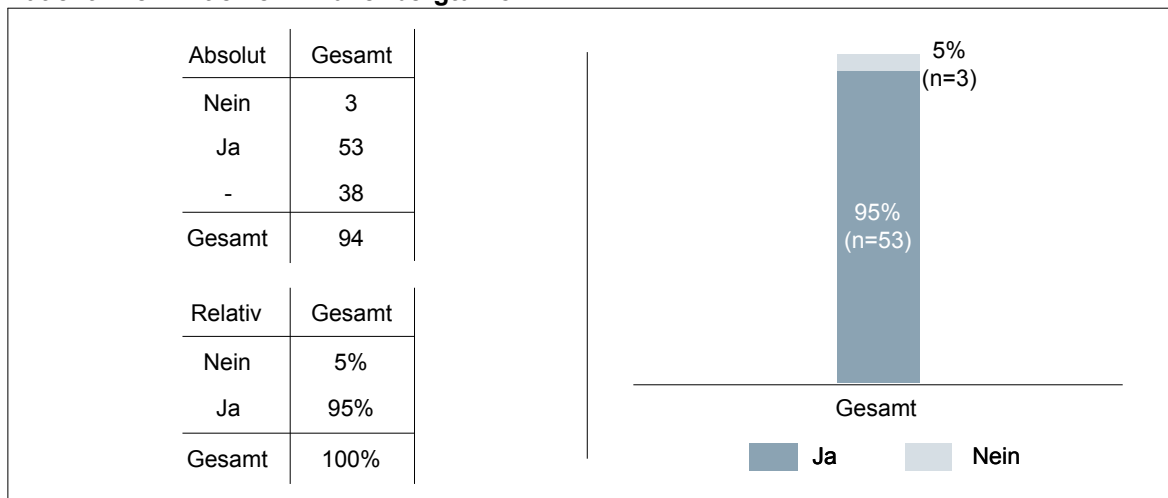
Die dritthäufigste Gruppe, die analysiert wurde, war die der Krukenbergtumore. Das mediane Alter der Patientinnen mit einem Krukenbergtumor lag bei 56,5 Jahren.

Abbildung 13: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem Krukenbergtumor



Krukenbergtumore werden generell nicht nach den Kriterien der FIGO Einteilung beurteilt. Deswegen bezieht sich in diesem Falle die Angabe von Symptomen auf das Gesamtkollektiv abzüglich derer (n=38), bei denen in der Anamnese keine Angaben zum Vorhandensein von Symptomen gemacht wurden. 95% der Patientinnen, das sind in absoluten Zahlen 53 Frauen, klagten bereits präoperativ über Symptome.

Abbildung 14: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Krukenbergtumor

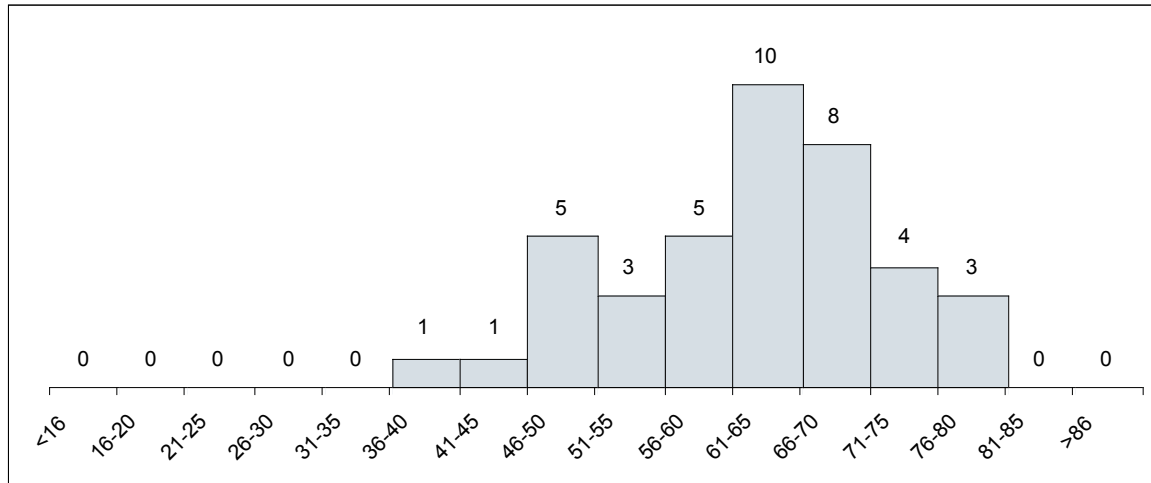


## 4.9 Gruppe der Tubenkarzinome

An vierter Stelle der Häufigkeit sind die Tubenkarzinome zu finden.

Das mediane Alter der Patientinnen mit einem Tubenkarzinom lag bei 62,5 Jahren.

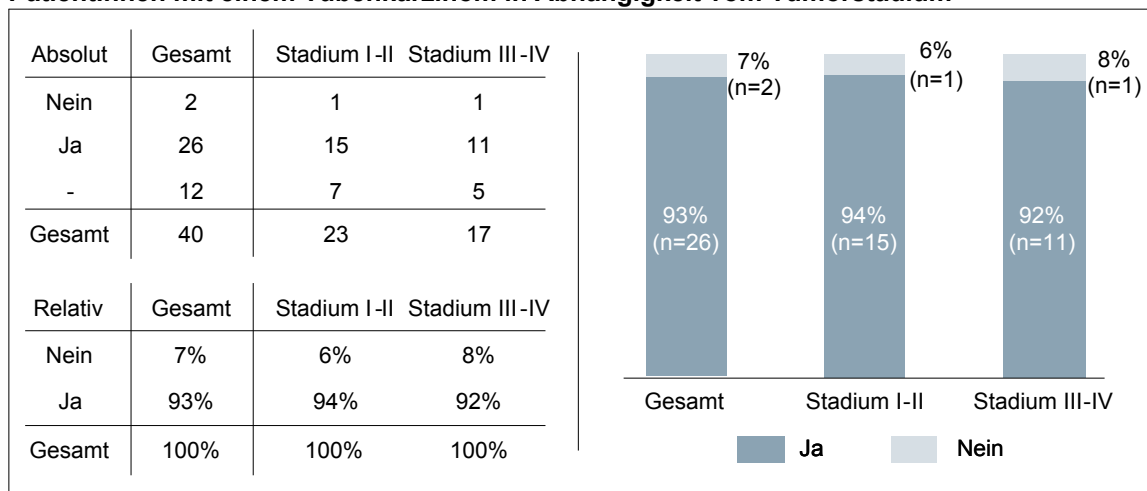
Abbildung 15: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem Tubenkarzinom



Bei Patientinnen mit einem Tubenkarzinom ist zu erkennen, dass sowohl in der Gruppe des Gesamtkollektives als auch über die Stadien hinweg mehr als 90% der Frauen an mindestens einem Symptom litten.

Aus der Auswertung ausgeschlossen waren wiederum jene Patientinnen (gesamt: n=12; Stadium I-II: n=7; Stadium III-IV: n=5), bei denen keine Angaben zu Symptomen vorlagen.

Abbildung 16: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Tubenkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium

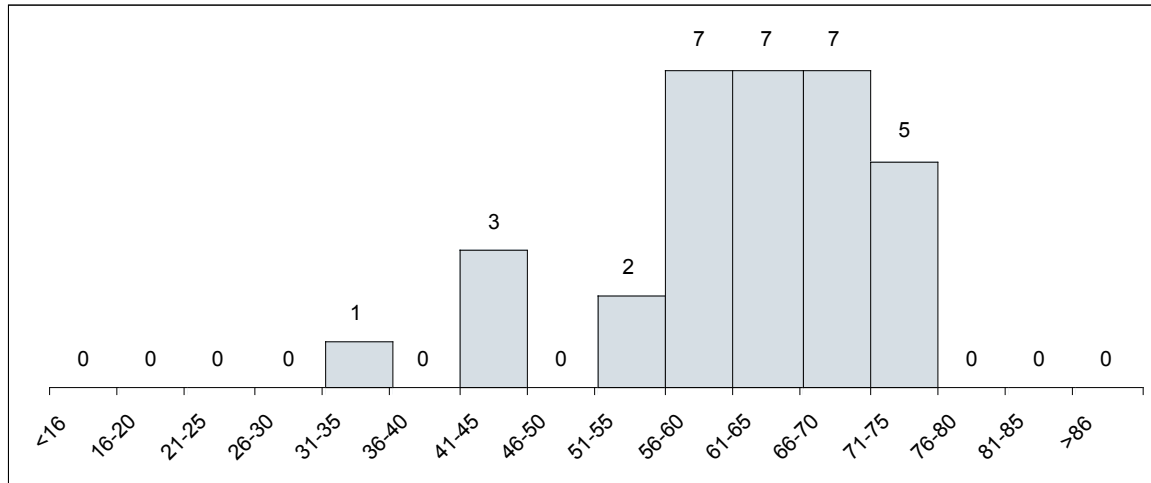


#### 4.10 Gruppe des Primären Peritonealkarzinoms

32 Patientinnen waren an einem primären Peritonealkarzinom erkrankt.

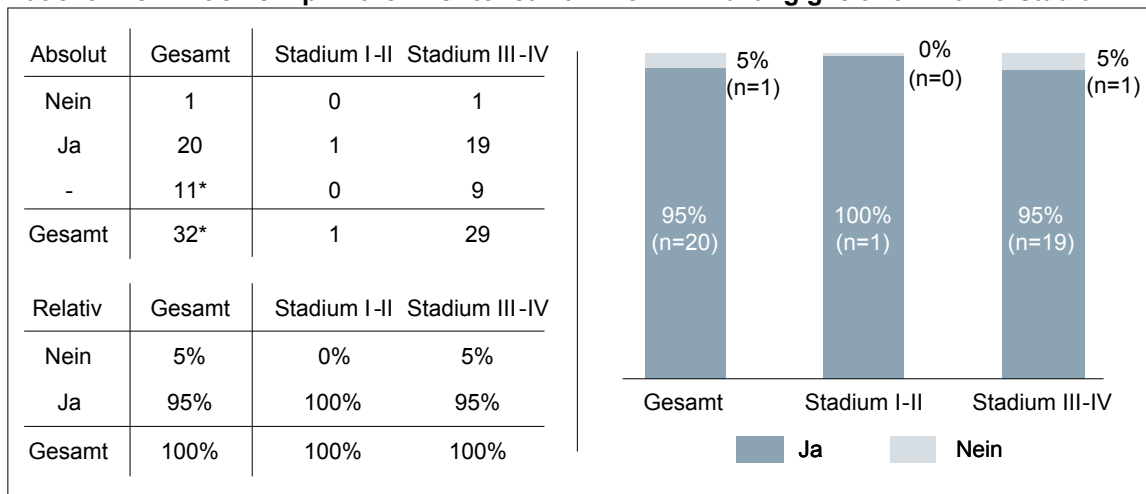
Das mediane Alter der Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom lag bei 61,5 Jahren.

Abbildung 17: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom



Die folgende Abbildung zeigt, ob die Patientinnen präoperativ Symptome aufwiesen. Aus der Auswertung ausgeschlossen waren jene Patientinnen (n=11), bei denen keine Angaben vorlagen. 95% der Patientinnen hatten solche zum Diagnosezeitpunkt. Die Auswertung der Angabe von Symptomen in Bezug auf das FIGO-Stadium I-II ist mit n=1 nicht statistisch repräsentativ. Im Stadium III-IV berichteten 19 von insgesamt 20 Patientinnen über das Vorhandensein von Symptomen. Exkludiert wurden wieder jene Patientinnen, bei denen die Daten fehlten (n=9).

**Abbildung 18: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem primären Peritonealkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium**



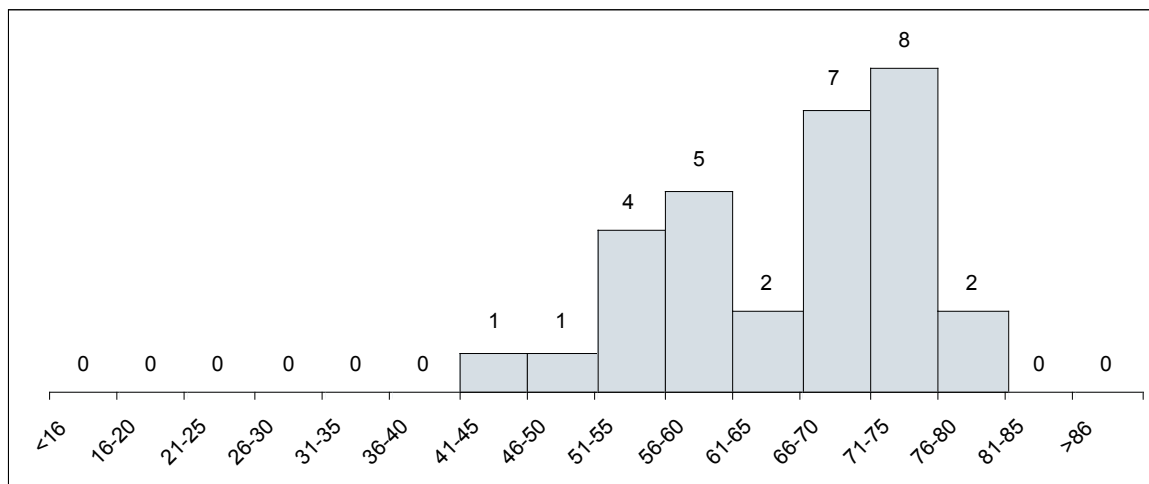
\* 2 Fälle ohne Zuordnung zu einem FIGO-Stadium

#### 4.11 Gruppe der Sarkome, Lymphome, Karzinosarkome des Ovars

Die Gruppe der Sarkome, Lymphome und Karzinosarkome macht eher eine kleinere aus. 31 Patientinnen wurden zu dieser Gruppe gezählt.

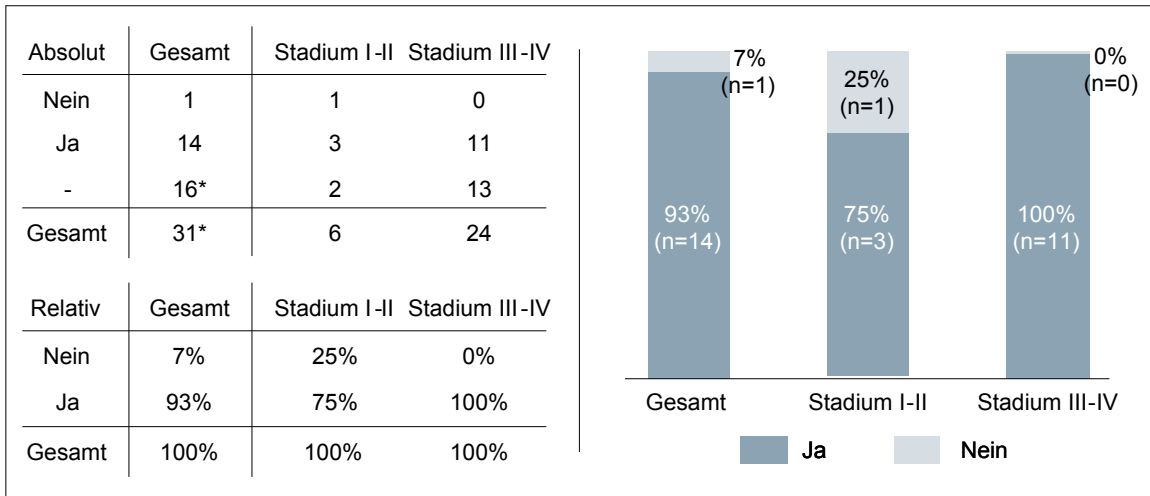
Das mediane Alter der Patientinnen mit einem Sarkom, Lymphom oder Karzinosarkom lag bei 68 Jahren.

**Abbildung 19: Altersverteilung bei Patientinnen mit Sarkomen, Lymphomen od. Karzinosarkom des Ovars**



93% der Patientinnen gaben an, dass sie mindestens ein Symptom beobachtet hatten. Aus der Auswertung ausgeschlossen waren jene Patientinnen (n=15), bei denen keine Angaben vorlagen. 75% der Patientinnen im Stadium I-II sowie 100% der Patientinnen im Stadium III-IV gaben Symptome an.

**Abbildung 20: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem Sarkom, Lymphom od. Karzinosarkom in Abhängigkeit vom tumorstadium**



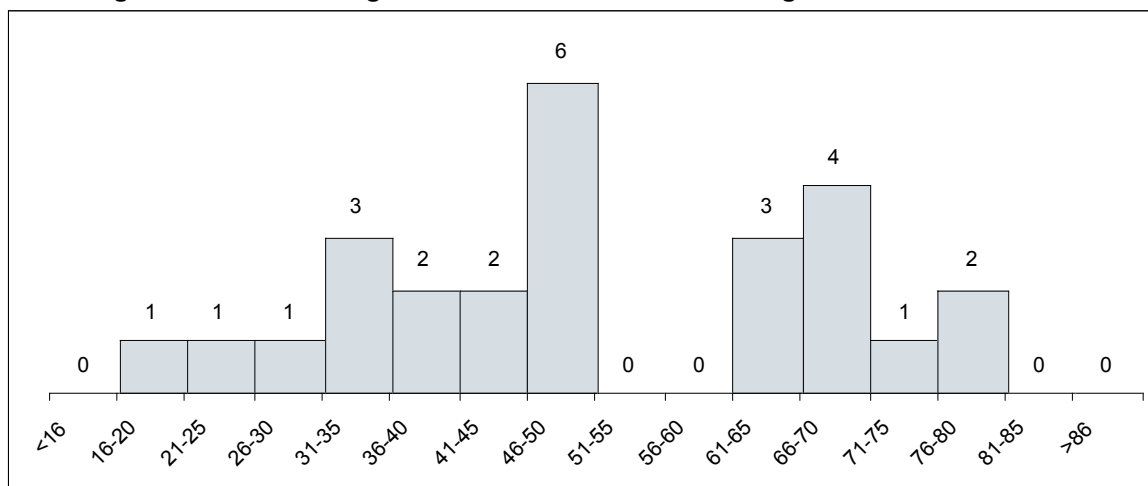
\* 1 Fall ohne Zuordnung zu einem FIGO-Stadium

#### 4.12 Gruppe der malignen Stromatumore des Ovars

Die Gruppe der malignen Stromatumore des Ovars macht ebenfalls eine kleinere aus. 26 Patientinnen wurden zu dieser Gruppe gezählt.

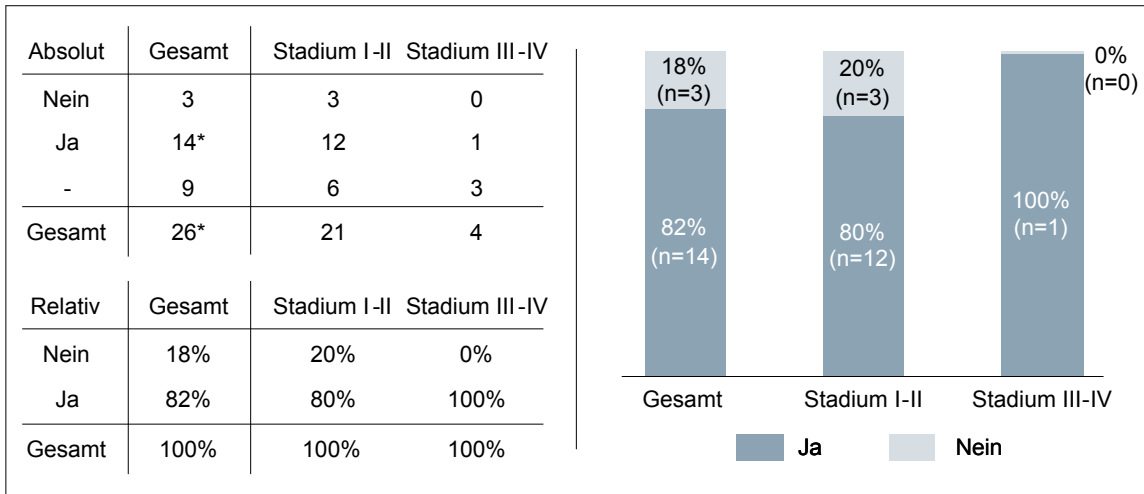
Das mediane Alter der Patientinnen mit einem Stromatumor lag bei 48 Jahren.

**Abbildung 21: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem malignen Stromatumor des Ovars**



82% der Patientinnen mit einem Stromatumor hatten zum Diagnosezeitpunkt bzw. schon davor Symptome. 80% der Patientinnen im Stadium I-II gaben Symptome an. Dem Stadium III-IV konnte eine Patientin zugeordnet werden und diese gab das Vorhandensein von Symptomen an.

**Abbildung 22: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem malignen Stromatumor des Ovars in Abhängigkeit vom Tumorstadium**



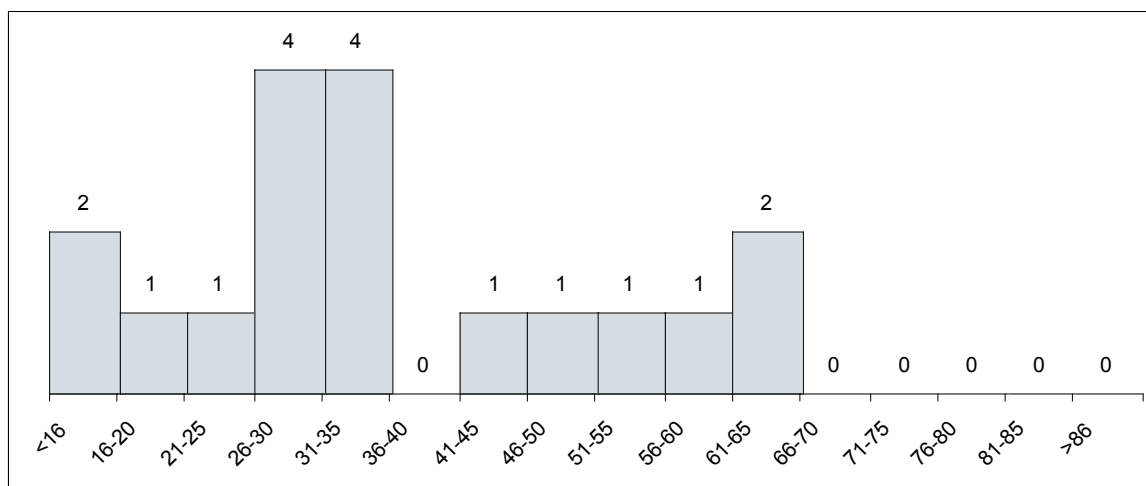
\* 1 Fall ohne Zuordnung zu einem FIGO-Stadium

#### 4.13 Gruppe der malignen Keimzelltumore des Ovars

Zuletzt soll die Gruppe der Keimzelltumore erwähnt werden. Dazu zählten 18 Patientinnen.

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit einem Keimzelltumor lag bei 35 Jahren.

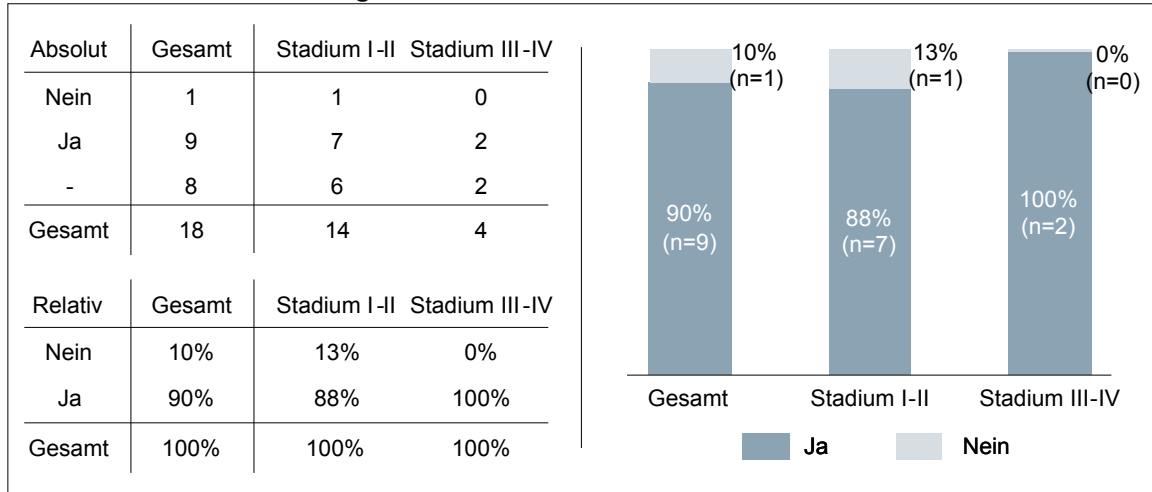
**Abbildung 23: Altersverteilung bei Patientinnen mit einem malignen Keimzelltumor des Ovars**



90% der Patientinnen mit einem malignen Keimzelltumor berichteten über das Vorhandensein von Symptomen. 88% der Patientinnen im Stadium I-II gaben

Symptome an. Dem Stadium III-IV konnten zwei Patientinnen zugeordnet werden, welche beide das Vorhandensein von Symptomen angaben.

**Abbildung 24: Prävalenz von Symptomen in absoluten und relativen Werten bei Patientinnen mit einem malignen Keimzelltumor des Ovars**



#### **4.14 Art und Häufigkeit von Symptomen**

In der folgenden Abbildung werden die Art und die Häufigkeit der berichteten Symptome in Abhängigkeit vom Subtyp des malignen Adnextumors gezeigt. Für die weiteren Auswertungen bzgl. der Symptome wurden die epithelialen Tumorentitäten (invasive Ovarialkarzinome, primäre Peritonealkarzinome und Tubenkarzinome; gesamt: n=765) zusammengelegt.

**Abbildung 25: Art und Häufigkeit von Symptomen der verschiedenen Subtypen**

	Epitheliale Karzinome der Adnexe	Borderlinetumore des Ovars	Krukenbergtumore des Ovars	Maligne Stromatumore des Ovars	Sarkome, Karzinosarkome, Lymphome des Ovars	Maligne Keimzelltumore des Ovars
	n = 765	n = 155	n = 56	n = 17	n = 15	n = 10
Dyspnoe	5,2%	1,3%	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%
Bauchumfangzunahme	26,7%	18,1%	17,9%	23,5%	13,3%	30,0%
Schmerzen	56,6%	55,5%	62,5%	52,9%	53,3%	60,0%
Obstipation	11,8%	11,0%	17,9%	11,8%	13,3%	0,0%
Urologische Symptome	10,5%	11,0%	5,4%	11,8%	6,7%	10,0%
auffällige gynäkologische Blutungen	12,4%	14,8%	12,5%	17,6%	13,3%	0,0%
auffälliger Fluor	2,5%	2,6%	3,6%	5,9%	0,0%	10,0%
Gewichtsverlust	23,8%	9,7%	16,1%	0,0%	33,3%	0,0%
Meteorismus	5,1%	4,5%	5,4%	5,9%	13,3%	0,0%
Tastbarer Tumor	4,2%	1,9%	0,0%	0,0%	6,7%	10,0%
Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit	4,6%	1,9%	3,6%	0,0%	13,3%	0,0%
Inappetenz	2,5%	0,0%	5,4%	5,9%	13,3%	0,0%
Übelkeit / Emesis	2,6%	1,9%	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Diarrhö	2,1%	0,6%	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Gewichtszunahme	1,3%	0,6%	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Schwellung der Extremitäten	1,8%	0,0%	1,8%	5,9%	0,0%	0,0%
Andere Symptome*	1,4%	1,3%	5,4%	5,9%	0,0%	0,0%

\* Fieber, Amenorrhoe, Anorexie, Cushing Syndrom, Hämatochezie, Hirsutismus, Melaena, Völlegefühl

Patientinnen mit einem epithelialen Karzinom der Adnexe berichteten häufiger als Patientinnen mit anderen malignen Adnextumoren über eine Zunahme des Bauchumfangs (27%), urologische Symptome (11%) und Gewichtsverlust (24%).

Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars litten über alle Stadien hinweg häufiger an auffälligen gyn. Blutungen (15%) als Patientinnen, die an einem anderen malignen Adnextumor erkrankt waren.

Frauen, die an einem Krukenbergtumor erkrankt waren, klagten häufiger als jene mit anderen Subtypen der malignen Adnextumore über Schmerzen (63%), Obstipation (18%), Übelkeit, Emesis, Diarrhoe und Gewichtszunahme (jeweils 4%).

Patientinnen mit einem Sarkom, Karzinosarkom oder Lymphom des Ovars litten besonders häufig unter Gewichtsverlust (33%), Meteorismus, Müdigkeit-Mattigkeit sowie unter Inappetenz (jeweils 13%).

Patientinnen mit einem Stromatumor klagten über urologische Symptome (12%) sowie über die Schwellung der Extremität und andere Symptome (Fieber,

Amenorrhoe, Anorexie, Cushing Syndrom, Hämatochezie, Hirsurtismus, Melaena, Völlegefühl) (jeweils 6%).

In Abb. 26 und 27 werden die Art und Häufigkeit von Symptomen hinsichtlich der beiden größten Subgruppen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium beschrieben.

Als häufigste Symptome bei Patientinnen, die an einem Borderlinetumor im Stadium I-II erkrankt waren, gaben 56% der Patientinnen Schmerzen an, 17% eine Zunahme des Bauchumfangs. 15% der Patientinnen berichteten über auffällige gynäkologische Blutungen sowie 10% über urologische Symptome.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl n=11 bei den Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars stellt sich bzgl. der Auswertung der Prävalenz der Symptome in den Stadien III-IV diese Gruppe nicht als statistisch repräsentativ dar.

**Abbildung 26: Prävalenz von Symptomen bei Borderlinetumoren des Ovars**

**Borderlinetumore des Ovars**

n = 155

	FIGO-Stadium I-II n = 144		FIGO-Stadium III-IV n = 11	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Dyspnoe	2	1,4%	0	0,0%
Bauchumfangzunahme	25	17,4%	3	27,3%
Schmerzen	80	55,6%	6	54,5%
Obstipation	15	10,4%	2	18,2%
Urologische Symptome	15	10,4%	2	18,2%
Auffällige gyn. Blutungen	21	14,6%	2	18,2%
Auffälliger Fluor	4	2,8%	0	0,0%
Gewichtsverlust	13	9,0%	2	18,2%
Meteorismus	4	2,8%	3	27,3%
Tastbarer Tumor	3	2,1%	0	0,0%
Fatigue	3	2,1%	0	0,0%
Inappetenz	0	0,0%	0	0,0%
Übelkeit/Emesis	3	2,1%	0	0,0%
Diarrhö	1	0,7%	0	0,0%
Gewichtszunahme	1	0,7%	0	0,0%
Schwellung der Extremitäten	0	0,0%	0	0,0%
Andere Symptome*	2	1,4%	0	0,0%

\* Fieber, Amenorrhoe, Anorexie, Cushing Syndrom, Hämatochezie, Hirsutismus, Melaena, Völlegefühl

Abbildung 27 zeigt die Prävalenz der Symptome hinsichtlich der epithelialen invasiven Karzinome der Adnexe in Abhängigkeit vom FIGO Stadium.

Patientinnen, die an einem epithelialen Karzinom im Stadium I-II erkrankt waren, gaben als häufigste Symptome Schmerzen (54%), auffällige gynäkologische Blutungen (21%), Gewichtsverlust (21%) sowie eine Zunahme des Bauchumfangs (19%) an.

Patientinnen, welche sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in den Stadien III-IV befanden, klagten in 58% über Schmerzen, in 30% über eine Zunahme des Bauchumfangs, in 25% über Gewichtsverlust sowie in 7% der Fälle über Dyspnoe.

Auffällige gynäkologische Blutungen traten signifikant häufiger bei Patientinnen im Frühstadium eines malignen epithelialen Karzinom auf (Stadium I-II: 21%; Stadium III-IV: 9%). Patientinnen, die an einem malignen epithelialen Karzinom der Adnexe im Spätstadium erkrankt waren, litten signifikant häufiger an einer Zunahme des Bauchumfangs (Stadium I-II: 19%; Stadium III-IV: 30%) sowie an Dyspnoe (Stadium I-II: 1%; Stadium III-IV: 7%).

**Abbildung 27: Prävalenz von Symptomen bei epithelialen invasiven Tumoren der Adnexe**

**Epitheliale Karzinome der Adnexe**

n = 764

	FIGO-Stadium I-II n = 225		FIGO-Stadium III-IV n = 539	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Dyspnoe	3	1,3%	37	6,9%
Bauchumfangzunahme	42	18,7%	162	30,1%
Schmerzen	122	54,2%	310	57,5%
Obstipation	20	8,9%	70	13,0%
Urologische Symptome	19	8,4%	60	11,1%
Auffällige gyn. Blutungen	47	20,9%	48	8,9%
Auffälliger Fluor	9	4,0%	10	1,9%
Gewichtsverlust	47	20,9%	135	25,0%
Meteorismus	5	2,2%	34	6,3%
Tastbarer Tumor	7	3,1%	25	4,6%
Fatigue	9	4,0%	26	4,8%
Inappetenz	2	0,9%	17	3,2%
Übelkeit/Emesis	4	1,8%	16	3,0%
Diarrhö	1	0,4%	15	2,8%
Gewichtszunahme	2	0,9%	8	1,5%
Schwellung der Extremitäten	2	0,9%	12	2,2%
Andere Symptome*	2	0,9%	9	1,7%

\* Fieber, Amenorrhoe, Anorexie, Cushing Syndrom, Hämatochezie, Hirsutismus, Melaena, Völlegefühl

Die statistische Auswertung ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Symptomen innerhalb der Subtypen der malignen Adnextumoren.

Außerdem ergab die Auswertung keine statistisch signifikanten Kombinationen von Symptomen.

## 5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, die häufigsten prädiagnostischen Symptome von malignen Adnextumoren zu identifizieren.

Die vorliegenden Daten wurden statistisch hinsichtlich der allgemeinen Verteilung sowie der Verteilung bzgl. des Tumorstadiums in Hinblick auf die einzelnen Tumorentitäten ausgewertet. Außerdem wurde die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die mediane Anzahl der Symptome sowie die mediane Dauer der Symptome analysiert. Zentraler Kern dieser Arbeit war es, die am häufigsten berichteten Symptome bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars in den Stadien I-II mit denen bei Patientinnen mit einem epithelialen Karzinom des Ovars (invasives Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und primäres Peritonealkarzinom) zu vergleichen.

### 5.1 Stadienverteilung

Patientinnen, die an einem invasiven Ovarialkarzinom erkrankt waren, befanden sich in unserer Studie zum Zeitpunkt der Diagnose in nur 30% der Fälle in einem Frühstadium (I-II). Ähnliche Ergebnisse sind auch in der Studie von Goff et al.<sup>86</sup> zu finden. Von den 1725 Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom befanden sich 29% der Patientinnen in einem Frühstadium. In der Studie von Attanucci et al.<sup>87</sup> befanden sich ebenfalls 29% der 114 Frauen mit einem invasiven Ovarialkarzinom im Stadium I-II. Ryerson et al.<sup>88</sup> analysierten 3250 Frauen, welche zum Zeitpunkt der Diagnose 65 Jahre oder älter waren. 25% dieser befanden sich in einem Frühstadium des Karzinoms.

In unserer Studie befanden sich 94% der Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars zum Zeitpunkt der Diagnose in den Stadien I-II. Die Studie von Attanucci et al.<sup>89</sup> zeigt ein ähnliches Ergebnis. 88% der 33 befragten Patientinnen befanden sich in einem Frühstadium.

---

<sup>86</sup> Goff B, Mandel L, et al. Ovarian Carcinoma Diagnosis – Results of a National Ovarian Cancer Survey. American Cancer Society. 2000, 89:2068-75

<sup>87</sup> Attanucci C.A, Ball H.G, et al. Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004, 190:1435-7

<sup>88</sup> Ryerson A.B, Ehemann C, et al. Symptoms, diagnosis, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists. 2007 May, 109:1053-1061

<sup>89</sup> Ebd.

## **5.2 Altersverteilung**

Das durchschnittliche Alter der befragten Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom betrug 60 Jahre bei einer Standardabweichung von 12,5 Jahren. Die Spannweite der Patientinnen hinsichtlich ihres Alters lag zwischen 18-90 Jahren. Ähnliche Ergebnisse sind auch bei Paulsen et al.<sup>90</sup> zu finden. Die 476 Patientinnen waren im Durchschnitt 65 Jahre alt.

Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars waren im Durchschnitt 52 Jahre alt, wobei die Standardabweichung bei dieser Tumorentität mit 16,5 Jahren deutlich über den invasiven Ovarialkarzinomen liegt. Die Spannweite lag zwischen 15-85 Jahren. Diese Ergebnisse stimmen auch mit denen von Eltabbakh et al.<sup>91</sup> überein. Bei den 22 befragten Frauen lag das durchschnittliche Alter bei  $48,1 \pm 21,3$  bei einer Spannweite von 19-89 Jahren.

## **5.3 Anzahl der Symptome**

In unserer Arbeit berichteten 92 % aller befragten Frauen mit einem malignen Adnextumor über mind. 1 Symptom (siehe Abb. 7). Konkret gaben 42% das Vorhandensein eines Symptoms an, etwa ein Drittel hatten 2 Symptome und weniger als ein Viertel mehr als 2 Symptome.

Im Falle der Patientinnen, die an einem invasiven Ovarialkarzinom erkrankt waren, gaben 94% mind. 1 Symptom an. Genauer gesagt hatten 41% der Patientinnen 1 Symptom, 34% zwei Symptome und 20% >2 Symptome. Für das Stadium I-II konnte gezeigt werden, dass 91% der Patientinnen über mind. 1 Symptom berichteten. Im Stadium III-IV hatten 96% der Patientinnen mind. 1 Symptom.

Bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars gliederte sich die Verteilung der Anzahl der Symptome folgend: 83% der Patientinnen berichteten zum Zeitpunkt der Diagnose über das Vorhandensein von Symptomen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studie von Webb et al.<sup>92</sup>, in der 93% der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom in einem Frühstadium sowie

---

<sup>90</sup> Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, et al. Symptoms and referral of women with epithelial ovarian tumors. *International Journal of Gynecologie and Obstetrics*. 2005. 88:31-37

<sup>91</sup> Eltabbakh G.H, Yadev P.R, et al. Clinical picture of woman with early stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 1999. 75:476-479

<sup>92</sup> Webb P.M, Puride D.M, Grover S. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004. 92:232-239

96% der Patientinnen in den Stadien III-IV Symptome angaben. Im Falle der Patientinnen mit einem Borderlinetumor berichteten 84% über Symptome.

Auch aus der Studie von Goff et al.<sup>93</sup> wird ersichtlich, dass 95% der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom an Symptomen litten.

Laut Vine et al.<sup>94</sup> hatten 92% der Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom und 84% mit einem Borderlinetumor des Ovars bereits vor dem Zeitpunkt der Diagnose Symptome.

Somit konnte gezeigt werden, dass sowohl in unserer Studie als auch in den oben erwähnten Literaturquellen Frauen mit einem invasiven Ovarialkarzinom häufiger über Symptome berichteten als Frauen, die an einem Borderlinetumor des Ovars erkrankt waren.

Laut unserer Studie betrug die durchschnittliche Anzahl von Symptomen bei Patientinnen mit einem invasiven Ovarialtumor pro Patientin 1,4 (SD 1,2). Diese Auswertung kann durch die Literatur nicht bestätigt werden. In der Studie von Olson et al.<sup>95</sup> wird die durchschnittliche Anzahl von Symptomen mit  $3 \pm 1,8$  angegeben.

#### ***5.4 Zeitintervall zwischen dem Auftreten von Erstsymptomen und der Diagnosestellung eines malignen Adnextumors***

Das Zeitintervall zwischen dem Auftreten von Erstsymptomen und der Diagnosestellung betrug für unser Gesamtkollektiv 2 Monate. Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom zeigten ein medianes Intervall von 2 Monaten. Demgegenüber wiesen in der Studie von Goff et al.<sup>96</sup> die Patientinnen eine höhere mediane Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung auf, nämlich 6 Monate. Auch in der Arbeit von Vine et al.<sup>97</sup> zeigte sich ein längeres Intervall von median 4 Monaten.

---

<sup>93</sup> Goff B, Mandel L, et al. Ovarian Carcinoma Diagnosis – Results of a National Ovarian Cancer Survey. American Cancer Society. 2000, 89:2068-75

<sup>94</sup> Vine M.F, Ness R.B, Calingaert B. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2001. 83:466-471

<sup>95</sup> Olson S.H, Mignone L, Nakraseive C. Symptoms of ovarian cancer. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists. 2001 Aug. 98(2): 212-217

<sup>96</sup> Ebd.

<sup>97</sup> Ebd.

Im Falle der Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars betrug in unserer Arbeit das mediane Zeitintervall 3 Monate. Bei Vine et al.<sup>98</sup> fand sich eine mediane Dauer von 6 Monaten.

Obwohl bei Vine et al.<sup>99</sup> die mediane Dauer von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung länger war als in unserer Arbeit, zeigt sich doch die Grundtendenz, dass Patientinnen mit einem Borderlinetumor eine längere mediane Symptombdauer bis zur Diagnosestellung zeigten als Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom.

### **5.5 Art und Häufigkeit der Symptome**

In unserer Studie berichteten Patientinnen, die an einem epithelialen Karzinom des Ovars erkrankt waren, über alle Stadien hinweg über Schmerzen (57%), eine Zunahme des Bauchumfangs (27%), Gewichtsverlust (24%), auffällige gynäkologische Blutungen (12,5%), Obstipation (12%) und urologische Symptome (10%). Siehe dazu auch Abb. 25.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeit von Lurie et al.<sup>100</sup> bei der 423 Patientinnen, die an einem invasiven Ovarialkarzinom erkrankt waren, befragt wurden. 55% der Frauen berichteten über Schmerzen und 13% über auffällige gynäkologische Blutungen. Im Gegensatz zu unserer Arbeit litten mehr Frauen, nämlich 33% an urologischen Symptomen.

Auch in der Arbeit von Olson et al.<sup>101</sup> wurden urologische Symptome mit einer Häufigkeit von 33% erwähnt. An erster Stelle sind jedoch die Symptome Meteorismus und Völlegefühl mit 71% zu finden. Die Frauen berichteten in 52% über Schmerzen, in 43% über Müdigkeit-Mattigkeit-Abgeschlagenheit sowie in 21% über Obstipation. Ähnliche Häufigkeitsangaben von Symptomen waren in dieser Studie in den Stadien I-II und III-IV zu finden. Weiters ergab sich in dieser Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied von Symptommhäufigkeiten innerhalb der Stadienaufteilung.

---

<sup>98</sup> Ebd.

<sup>99</sup> Vine M.F, Ness R.B, Calingaert B. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2001. 83:466-471

<sup>100</sup> Lurie G. Thompson P. McDuffie K. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: A case-control study. Gynecologic Oncology. 2009. 114:231-236

<sup>101</sup> Olson S.H, Mignone L, Nakraseive C. Symptoms of ovarian cancer. The American Collage of Obstetricians and Gynecologists. 2001 Aug. 98(2): 212-217

Demgegenüber zeigten Goff et al.<sup>102</sup>, dass 61% der Patientinnen eine Zunahme des Bauchumfanges bemerkten, 57% über Meteorismus klagten, 74% über Müdigkeit-Mattigkeit-Abgeschlagenheit, nur 36% über Schmerzen, 27% über urologische Symptome. 14% hatten einen Tumor getastet und 13% hatten auffällige gynäkologische Blutungen.

In unserer Arbeit gaben Patientinnen, die an einem epithelialen Karzinom im Stadium I-II erkrankt waren, als häufigste Symptome Schmerzen (54%), auffällige gynäkologische Blutungen (21%), Gewichtsverlust (21%) sowie eine Zunahme des Bauchumfangs (19%) an (siehe Abb.26). Frauen mit einem epithelialen invasiven Tumor der Adnexe in den Stadien III-IV klagten in 58% über Schmerzen, in 30% über eine Zunahme des Bauchumfangs, in 25% über Gewichtsverlust, in 9% über auffällige gyn. Blutungen sowie in 7% der Fälle über Dyspnoe (siehe Abb. 27).

Anzumerken ist zu unserer Arbeit, dass von Patientinnen mit einem malignen epithelialen Tumor der Adnexe im Frühstadium (Stadium I-II) vermehrt auffällige gyn. Blutungen angegeben wurden als in den Stadien III-IV (21% versus 9%). Weiters ist zu erwähnen, dass Patientinnen mit einem Tumor im Spätstadium vermehrt über eine Zunahme des Bauchumfangs (Stadium I-II: 19%; Stadium III-IV: 30%) sowie über Dyspnoe berichteten (Stadium I-II: 1%; Stadium III-IV: 7%).<sup>103</sup>

Aus der Studie von Lataifeh et al.<sup>104</sup> wird ersichtlich, dass 51% der Patientinnen im Frühstadium an Schmerzen litten, 32% eine Zunahme des Bauchumfangs berichteten, 17% auffällige gynäkologische Blutungen und 5% urologische Symptome hatten. Im Spätstadium berichteten 44% über Schmerzen, 62% über eine Zunahme des Bauchumfangs, 12% über auffällige gynäkologische Blutungen und 9% über urologische Symptome. Auch in dieser Arbeit wurde deutlich, dass im Spätstadium vermehrt eine Zunahme des Bauchumfangs zu beobachten war.

Im Falle der Borderlinetumore des Ovars ergab unsere Arbeit, dass 56% der Patientinnen über alle Stadien verteilt über Schmerzen, 18% über eine Zunahme des Bauchumfangs, 15% über auffällige gyn. Blutungen, jeweils 11% über

---

<sup>102</sup> Goff B, Mandel L, et al. Ovarian Carcinoma Diagnosis – Results of a National Ovarian Cancer Survey. American Cancer Society. 2000, 89:2068-75

<sup>103</sup> Vgl. Abb. 26 und 27

<sup>104</sup> Lataifeh I, Marsden D. et al. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005. 45:211-214

Obstipation sowie urologische Symptome und 10% über Gewichtsverlust klagten (siehe Abb. 25).

Aus der Studie von Vine et al.<sup>105</sup> geht hervor, dass Patientinnen mit einem Borderlinetumor ähnliche Symptome wie Patientinnen mit einem invasiven Karzinom hatten. In 71% der Fälle hatten Frauen mit einem Borderlinetumor des Ovars und 66% der Patientinnen mit einem invasiven Karzinom abdominale Symptome. Weiters gaben 37% der Frauen mit einem Borderlinetumor und 36% der Frauen mit einem invasiven Karzinom urologische Symptome an.

Im Folgenden wird die Symptommhäufigkeit bei Patientinnen mit einem Borderlinetumor mit der Prävalenz von Symptomen bei Patientinnen mit einem Früh- bzw. Spätstadium eines invasiven Ovarialkarzinoms verglichen.

In der Arbeit von Webb et al.<sup>106</sup> wurde die Prävalenz von Schmerzen bei den zu vergleichenden Ovarialtumorkategorien als annähernd gleich mit 44-46% beschrieben. Somit liegt diese durchgängig unter den Werten der in unserer Arbeit festgestellten Häufigkeiten des Symptoms Schmerz.

Eine Zunahme des Bauchumfangs wird bei Webb et al. für Borderlinetumore mit 42%, für Karzinome im Frühstadium mit 31% und für Karzinome im Spätstadium mit 41% beschrieben. Im Vergleich zu unserer Arbeit wird deutlich, dass in der Arbeit von Webb et al. die Zunahme des Bauchumfangs mit einer deutlich höheren Prävalenz als in unsere Arbeit angegeben wird. Jedoch wird, wie auch in unserer Arbeit ersichtlich, dass das Symptom Zunahme des Bauchumfangs in den Spätstadien häufiger zu finden ist als in den Frühstadien eines invasiven Karzinoms.

Webb et al. zeigten ebenfalls, dass die Prävalenz von gynäkologischen Symptomen im Falle der Borderlinetumore des Ovars und der Karzinome im Frühstadium höher ist als im Spätstadium eines invasiven Karzinoms (16% bzw. 15% bzw. 10%). Urologische Symptome wurden mit einer Häufigkeit von 11% vermehrt in den Frühstadien eines invasiven Karzinoms angegeben.

---

<sup>105</sup>Vine M.F, Ness R.B, Calingaert B. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2001. 83:466-471

<sup>106</sup>Webb P.M, Puride D.M, Grover S. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004. 92:232-239

In der Arbeit von Eltabbakh et al.<sup>107</sup> wurde die Prävalenz von Symptomen bei Borderlinetumoren und invasiven Karzinomen im Frühstadium verglichen. 27% der Frauen mit einem Borderlinetumor und 38% derer mit einem Frühstadium eines invasiven Karzinoms litten unter Schmerzen, 40% bzw. 28% unter Meteorismus, 14% bzw. 22% unter auffälligen gynäkologischen Blutungen, 14% bzw. 18% unter urologischen Symptomen und 5% bzw. 6% unter Gewichtsverlust.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Patientinnen mit einem Borderlinetumor des Ovars über ähnliche Symptome berichteten wie Patientinnen mit einem invasiven Karzinom. Patientinnen mit einem Borderlinetumor zeigten jedoch ein längeres Intervall zwischen dem Einsetzen der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung als Patientinnen mit einem invasiven Ovarialkarzinom. Frauen in einem Frühstadium eines malignen Ovarialtumors berichteten häufiger als jene im Spätstadium über auffällige gynäkologische Blutungen. Frauen im Spätstadium hatten vermehrt eine Zunahme des Bauchumfangs sowie Dyspnoe.

Die Tatsache, dass die Mehrheit der Patientinnen mit einem malignen Adnextumor bereits im Frühstadium der Erkrankung Symptome hatten, zeigt, wie wichtig es für eine verbesserte und frühere Diagnosestellung schon in der Praxis des Allgemeinmediziners sein wird, ein besonderes Augenmerk auf die Erstsymptomatik zu legen.

---

<sup>107</sup>Eltabbakh G.H, Yadev P.R. et al. Clinical picture of women with early stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 1999. 75:476-479

## 6 Literaturverzeichnis

- 1) Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie. 8., korrigierte Auflage. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2003
- 2) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17., völlig überarbeitete Auflage. Berlin-New York: de Gruyter, 2003
- 3) Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme, 2005
- 4) Wachtler F. Histologie. Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 7., verb. Auflage. Wien: Facultas, 2005
- 5) Schmidt R, Lang F, Thews G. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 29., vollständig neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer, 2005
- 6) Löffler G. Basiswissen der Biochemie mit Pathobiochemie. 5., komplett überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2003
- 7) Böcker W, Denk H, Heitz Ph. U. Pathologie. 2., völlig überarbeitete Auflage. München, Jena: Urban und Fischer, 2001
- 8) Kiechle M. B. Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Auflage. München, Jena: Urban und Fischer - Elsevier, 2007
- 9) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. Heidelberg: Springer, 2005

- 10) Bender H.G, Diedrich K, Künzel W. Spezielle gynäkologische Onkologie II. 4 Auflage. München, Jena: Urban und Fischer, 2003
- 11) Berek J. S. Berek & Novak`s Gynecology. 14. Auflage. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
- 12) Kaufmann M, Costa S.D, Scharl A. Die Gynäkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2006
- 13) Hiddemann W, Huber H, Bartram C. Die Onkologie, Teil II. Berlin: Springer Verlag, 2004
- 14) Kumar V, Abbas A. K, Fausto N, Mitschell R. N. Robbins basic pathology. 8. Auflage. Philadelphia: Saunders, 2007
- 15) Riede U. N, Werner M, Schäfer H. E. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme, 2004
- 16) Ajithkumar T. V. MD, Minimole A. L. MD, Manju M. J. DMRD, Ashokkumar O. S. MRCOG. Primary Fallopian Tube Carcinoma. Obstetrical and Gynecological Survey. 2005, 60(4): 247-252
- 17) Moore K. N. et al. Serous fallopian tube carcinoma: A retrospective, multi-institutional case-control comparison to serous adenocarcinoma of the ovary. Gynecologic Oncology. 2007, 107: 398-403
- 18) Bloss J.D. et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic Oncology. 2003, 89: 148-154

- 19) Zhang C. et al. Advanced primary peritoneal carcinoma: clinicopathological and prognostic factor analyses. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2008, 9(6): 435-440
- 20) lavazzo C. et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: clinical and laboratory characteristics. *Arch Gynecol Obstet*. 2008, 278:53-56
- 21) Fromm G.L, Gershenson D.M, Silva E.G. Papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obst Gynecol*. 1990, 75(1):89-95
- 22) Fishman D.A, Leeber C, Blank S.V. et al. The role of the ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 April, 192(4):1214-21
- 23) Clarke-Pearson D.L. Screening for Ovarien Cancer. *N Engl J Med*. 2009, 361:170-7
- 24) Nosov V, Su F, Amneus M, Birrer M, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2009, 200:639
- 25) Armstrong D.K, Bundy B, Wenzel L, et al. Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2006, 354:34-43
- 26) Walker J.L, Armstrong D. K, Huang H. Q, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2006, 100:27-32
- 27) Goff B, Mandel L, et al. Ovarian Carcinoma Diagnosis – Results of a National Ovarian Cancer Survey. *American Cancer Society*. 2000, 89:2068-75

- 28) Attanucci C.A, Ball H.G, et al. Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004, 190:1435-7
- 29) Ryerson A.B, Eheman C, et al. Symptoms, diagnosis, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *The American Collage of Obstetricians and Gynecologists*. 2007 May, 109:1053-1061
- 30) Webb P.M, Puride D.M, Grover S. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2004. 92:232-239
- 31) Vine M.F, Ness R.B, Calingaert B. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2001. 83:466-471
- 32) Olson S.H, Mignone L, Nakraseive C. Symptoms of ovarian cancer. *The American Collage of Obstetricians and Gynecologists*. 2001 Aug. 98(2): 212-217
- 33) Eltabbakh G.H, Yadev P.R. et al. Clinical picture of women with early stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 1999. 75:476-479
- 34) Paulsen T. Kaern J. Kjaerheim K. et al. Symptoms and referral of women with epithelial ovarian tumors. *International Journal of Gynecologie and Obstetrics*. 2005. 88:31-37
- 35) Lurie G. Thompson P. McDuffie K. Prediagnostic symptoms of ovarian carcinoma: A case-control study. *Gynecologic Oncology*. 2009. 114:231-236

- 36) Lataifeh I. Marsden D. et al. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005. 45:211-214

## 7 Curriculum Vitae

### Persönliche Angaben

---

Name, Vorname	Viehhauser, Melanie
Anschrift	Kutschkergasse 8/25 A-1180 Wien
Geburtsdatum, -ort	10.05.1984, Schwarzach/Pg.
Staatsbürgerschaft	Österreich
Religion	römisch-katholisch
Familienstand	ledig
E-Mail	melanie.viehhauser@gmx.at



### Schulische und universitäre Ausbildung

---

seit 2002	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
1998-2002	Oberstufenrealgymnasium in St. Johann/Pg.

### Praktisches Jahr 2008/2009

---

Gynäkologie und Geburtshilfe 5 Wochen	LKH Univ. Klinikum Graz Graz, Österreich <i>Ass. Prof. Dr. Wolfgang Walcher</i>
Allgemeinmedizin 5 Wochen	Ordination Dr. Elisabeth Krainer Graz, Österreich
Urologie 10 Wochen	LKH Univ. Klinikum Graz Graz, Österreich <i>Univ. Doz. Dr. Harald Trummer</i>
Hämatologie und Onkologie 10 Wochen	Klinikum der Ludwig Maximilian Universität München, Deutschland <i>PD Dr. med. Dr. phil. Fuat S. Oduncu, M.A.</i>

### Famulaturen

---

in Summe 28 Wochen an folgenden Abteilungen

Allgemeinmedizin Februar 2009	Ordination Dr. Elisabeth Krainer Graz, Österreich
Chirurgie September 2008	Hospital Universitario Clinico Santiago de Compostela, Spanien <i>Dr. Alejandro Beiras</i>

Gynäkologie und Geburtshilfe September 2007	Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach/Pg., Österreich <i>Prim. Dr. Wieland Zeilmann</i>
Gynäkologie und Geburtshilfe Juli 2007	Sant Anna Hospital Turin, Italien <i>Dr. Giuseppe Garbagni</i>
Kinder- und Jugendheilkunde Februar 2007	Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach/Pg., Österreich <i>Prim. Univ. Prof. Dr. Josef Riedler</i>
Innere Medizin Februar 2006	Krankenhaus der Elisabethinen Graz, Österreich <i>Prim. Univ-Doz. Dr. Günter Forche</i>
Pathologie September 2005	Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus Schwarzach/Pg., Österreich <i>Prim. Univ.-Doz. Dr. Anton Hittmair</i>
Chirurgie Februar 2005	LKH West Graz, Österreich <i>OA Dr. Wolfgang Brünner</i>

### **Vertiefte Ausbildungen**

---

- Allgemeinmedizin
- Basic Medical Communication
- CTG-Interpretationen
- Einführung in die konventionelle Röntgendiagnostik
- Grundlagen der Ernährung, oxidativer Stress, Sport
- Innere Medizin
- Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
- Klinisch-topographische Anatomie der Kopf-Hals Region
- Phantomübungen für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Schmerz
- Spezielle Notfallmedizin

### **Zusatzqualifikation**

---

- OGKA Diplom für Körperakupunktur

## **Ferialpraktika und Teilzeitarbeit**

---

Geringfügige Beschäftigung seit August 2009	Praxisassistentin bei <i>Dr. Renate Hoffmann-Dorninger</i> , Ärztin für Allgemeinmedizin, 1180 Wien
Praktikum Juni/Juli 2008 und Juli/August 2006	Seniorenheim St. Johann/Pg. St. Johann/Pg., Österreich <i>Johanna Eisl</i>

## **Sprachen und Interessen**

---

Sprachen	Englisch: fließend in Wort und Schrift Spanisch: gut in Wort und Schrift Italienisch: Grundkenntnisse Französisch: Grundkenntnisse
Persönliche Interessen	Sport (Tanzsport, Laufen, Wandern, Schifahren) Reisen (Sprache und Kultur) Lesen Kochen TCM und Qi Gong