

Diplomarbeit

Paraaortale Lymphknoten-Rezidive beim Ovarialkarzinom

Eine retrospektive Studie an der Univ. Frauenklinik Graz

eingereicht von

Caterina Ruthofer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

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

Eidesstaatliche 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 benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.03.2018

Caterina Ruthofer eh

Danksagung

An dieser Stelle danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru für das Zurverfügungstellen der Datensätze, das Einbringen seines Wissens und die ausgezeichnete Betreuung während der Abfassung der Diplomarbeit.

Zum Schluss möchte ich mich herzlichst bei meinen Eltern und meinem Ehemann für die andauernde Unterstützung während meines gesamten Studiums bedanken.

Zusammenfassung

Fragestellung

Retroperitonealer Lymphknoten-Befall in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten ist beim Ovarialkarzinom häufig. In der vorliegenden Arbeit wurden Patientinnen mit Auftreten eines Rezidivs in den paraaortalen Lymphknoten nach operativer Primärbehandlung eines epithelialen Ovarialkarzinoms analysiert. Die Arbeit beschreibt die Diagnostik, Therapie und den klinischen Verlauf von 36 Patientinnen mit paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms, die zwischen 1981 und 2006 am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

Methodik

Die klinischen Daten aller Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom, die zwischen 1981 und 2006 am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Graz diagnostiziert worden waren, wurden hinsichtlich des Auftretens paraaortaler Lymphknoten-Rezidive untersucht. Ein paraaortales Rezidiv wurde als die erste Manifestation einer Tumorprogression nach klinischer Remission infolge der Primäroperation ± Chemotherapie definiert. Lymphknoten wurden als pathologisch gewertet, wenn sie $\geq 1,0$ cm im Durchmesser waren (kurze Achse). In allen Fällen wurde eine Tumorprogression radiologisch und/oder durch den klinischen Krankheitsverlauf bestätigt.

Ergebnisse

Von insgesamt 367 Patientinnen mit Rezidiven eines epithelialen Ovarialkarzinoms wurden 36 mit einem paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv aus der Datenbank identifiziert (< 10%). Die Mehrzahl der Rezidive wurde durch eine Computertomographie (CT) diagnostiziert. Bei der Hälfte der Patientinnen kam es aufgrund des Rezidivs zu klinischen Symptomen. Es bestanden vor allem abdominelle Beschwerden, Lumbalgien und zusätzlich bei drei Patientinnen Lymphödeme. Immerhin 48% der Patientinnen wiesen nach Diagnose des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs eines epithelialen Ovarialkarzinoms ein Überleben von ≥ 24 Monaten auf. Bei fünf Frauen (14%) wurde ein Überleben

jenseits von fünf Jahren diagnostiziert. Die meisten Patientinnen erhielten eine platinhaltige Second-Line Chemotherapie.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Diplomarbeit zeigt, dass klinische paraaortale Lymphknoten-Rezidive relativ selten sind (36 von insgesamt 367 Patientinnen; < 10%). Bei immerhin 14% der Patientinnen ist ein Langzeitüberleben über fünf Jahre ab Rezidiv möglich. Eine der 36 Patientinnen (3%) überlebte bisher 225 Monate ab Diagnosestellung des paraaortalen Rezidivs. Sie wies ohne neuerliche Zeichen einer Progression im Stadium IIIc eine isolierte paraaortale Metastase auf und war primär einer systematischen pelvinen Lymphadenektomie unterzogen worden. Innerhalb von zwei Jahren wurde das asymptomatische Lymphknoten-Rezidiv bei ihr diagnostiziert und eine erfolgreiche Chemotherapie mit Mitoxantron durchgeführt. Keine der fünf „Langzeitüberlebenden“ mit paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv war einer sekundären Lymphadenektomie unterzogen worden. Somit liegt ein indirekter Beweis vor, dass Chemotherapie auch bei retroperitonealen Lymphknoten-Rezidiven effektiv ist.

Abstract

Introduction

Retroperitoneal lymph nodes are common sites of first recurrence in ovarian cancer. This diploma thesis analyses patients with a paraaortic lymph node recurrence in ovarian cancer after clinical remission following primary surgery and chemotherapy. The thesis describes diagnosis, therapy and clinical course of 36 patients with paraaortic lymph node recurrence in ovarian cancer. The patients were primarily surgically treated at Gynecological Department of the Medical University of Graz between 1981 and 2006.

Methods

Clinical data from patients who were treated because of ovarian cancer at Gynecological Department of the Medical University of Graz between 1981 and 2006 were retrospectively analyzed. Recurrence was defined as the first clinical manifestation of tumor progression after clinical remission following primary surgery and chemotherapy. If lymph nodes were $\geq 1,0$ cm in diameter, they were rated as pathological (short axis). Each recurrence was confirmed by radiologic imaging and/or clinical course of disease.

Results

Overall, we found 367 patients with recurrence in ovarian cancer, 36 of them with paraaortic lymph node recurrence ($< 10\%$). Most of the recurrences were diagnosed through computed tomography. Half of the patients had clinical symptoms caused by the recurrence. Particularly, patients reported abdominal afflictions, low back pain and three patients had lymphedema. 48% of the patients survived above 24 months after the diagnosis of paraaortic lymph node recurrence. Five patients (14%) survived at least five years. Most patients, both with isolated and combined paraaortic lymph node recurrence, were treated with platinum-based chemotherapy.

Discussion

The current thesis shows that paraaortic lymph node recurrences are rare (36 out of 367 patients; $< 10\%$). At least 14% of the patients survived above five years

after the diagnosis of paraaortic lymph node recurrence. None of these patients had undergone a secondary lymphadenectomy. This fact indicates that the treatment of retroperitoneal lymph node recurrences with chemotherapy can be efficient and long-lasting.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Zusammenfassung	iv
Fragestellung	iv
Methodik	iv
Ergebnisse	iv
Diskussion und Schlussfolgerung	v
Abstract	vi
Introduction	vi
Methods	vi
Results	vi
Discussion	vi
Einleitung	1
Methodik	1
Ergebnisse	2
Diskussion	4
Konklusion	5
Literaturverzeichnis	19
Tabellenverzeichnis	21

Einleitung

Retroperitonealer Lymphknoten-Befall in den pelvinen und paraaortalen Lymphknoten ist beim Ovarialkarzinom häufig (1-5). In aller Regel wurde bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im Rahmen der maximalen Zytoreduktion auch eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt (1,2) (8-10). Die aktuelle randomisierte LION-Studie der AGO-Ovar hat den Wert einer systematischen Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium IIb-IV bei klinisch negativen Lymphknoten untersucht. Es waren zwar bei 56% der Patientinnen, die einer Lymphadenektomie unterzogen wurden, positive retroperitoneale Lymphknoten zu detektieren gewesen, die systematische Lymphadenektomie wies jedoch weder auf das progressionsfreie noch auf das Gesamtüberleben einen günstigen Einfluss auf (11).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patientinnen mit Auftreten eines Rezidivs in den paraaortalen Lymphknoten nach Primärbehandlung eines epithelialen Ovarialkarzinoms analysiert. Die Arbeit beschreibt die Diagnostik, Therapie und den klinischen Verlauf von 36 Patientinnen mit paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms, die zwischen 1981 und 2006 am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

Diese Daten könnten insbesondere deshalb von klinischem Interesse sein, als in der Zukunft wahrscheinlich häufiger Metastasen paraaortal diagnostiziert werden könnten, da ja im Stadium IIb-IV bereits zum Diagnosezeitpunkt bei 56% der Fälle subklinisch retroperitoneale Lymphknoten-Metastasen vorliegen (11).

Der Einfachheit halber wird in der vorliegenden Arbeit nur von Lymphknoten-Rezidiven eines epithelialen Ovarialkarzinoms gesprochen, obwohl darin genau genommen auch primäre Tuben- und Peritonealkarzinome in kleiner Zahl enthalten waren.

Methodik

Die klinischen Daten aller Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom, die zwischen 1981 und 2006 am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Graz diagnostiziert worden waren,

wurden hinsichtlich des Auftretens paraaortaler Lymphknoten-Rezidive untersucht. Der aktuelle Status der Patientinnen wurde dem Krankenhausdokumentationssystem Medocs entnommen.

Ein paraaortales Rezidiv wurde als die erste Manifestation einer Tumorprogression nach klinischer Remission infolge der Primäroperation \pm Chemotherapie definiert (6). Lymphknoten wurden als pathologisch gewertet, wenn sie $\geq 1,0$ cm im Durchmesser waren (kurze Achse) (7). In allen Fällen wurde eine Tumorprogression radiologisch und/oder durch den klinischen Krankheitsverlauf bestätigt (6).

Diese retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 29-597 ex 16/17).

Ergebnisse

Von insgesamt 367 Patientinnen mit Rezidiven eines epithelialen Ovarialkarzinoms wurden 36 mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv aus der Datenbank identifiziert ($< 10\%$).

Tabelle 1 stellt die Charakteristika dieser Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms dar. Die meisten Patientinnen wiesen ein Ovarialkarzinom im initialen FIGO-Stadium III oder IV auf, waren vom serösen histologischen Typ und von niedriger Differenzierung (Tabelle 1). Ein Drittel der Patientinnen war bei der Initialoperation einer systematischen Lymphadenektomie unterzogen worden (Tabelle 1). Drei Viertel der Patientinnen erhielten eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie (Tabelle 1).

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms zum Zeitpunkt des Rezidivs. Die Mehrzahl der Rezidive wurde durch Computertomographie (CT) diagnostiziert (Tabelle 2). Isolierte Rezidive traten bei zwei Drittel der Patientinnen auf (Tabelle 2). Nur bei 2 der 36 Patientinnen (6%) wurden neben den paraaortalen (und pelvinen) Lymphknoten auch Fernmetastasen in anderen Lymphknoten gefunden (mediastinale Lymphknoten; Tabelle 2). Bei fast zwei Drittel der Patientinnen mit paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv war dieses unter

2 cm groß (Tabelle 2). Die Patientinnen wiesen ein medianes Intervall von 18 Monaten (Spannweite 6-74 Monate) ab primärer Diagnose des Ovarialkarzinoms bis zum Auftreten des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs auf (Tabelle 2). Mehr als drei Viertel der Patientinnen hatten zum Zeitpunkt des Rezidivs einen erhöhten CA 125-Wert (≥ 35 U/ml; Tabelle 2). Es wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, bei denen bereits bei der Primärdiagnose ein erhöhter Wert vorlag. Bei der Hälfte der Patientinnen kam es aufgrund des Rezidivs zu klinischen Symptomen (Tabelle 2).

Es bestanden vor allem abdominelle Beschwerden, Lumbalgien und zusätzlich bei drei der Patientinnen Lymphödeme (Tabelle 3).

Die überwiegende Zahl der Patientinnen ist während der Beobachtungszeit am Rezidiv verstorben (Tabelle 4).

Immerhin 48% der Patientinnen wiesen nach Diagnose des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs eines epithelialen Ovarialkarzinoms ein Überleben von ≥ 24 Monaten auf (Tabelle 5). Bei fünf Frauen (14%) wurde ein Überleben jenseits von fünf Jahren diagnostiziert (Tabelle 5).

Tabelle 6 zeigt den fehlenden Zusammenhang zwischen FIGO-Stadium und Überleben.

Die Art der Lymphknoten-Operation bei Primärdiagnose und auch der Umstand, dass eine Lymphknoten-Operation erfolgt ist, hatte keinen offensichtlichen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom und paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv (Tabelle 7).

Die meisten Patientinnen, sowohl mit isoliertem als auch kombiniertem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv, erhielten eine platinhaltige Second-Line Chemotherapie (Tabelle 8).

Die Charakteristika der fünf Patientinnen mit Langzeitüberleben über fünf Jahre nach der Diagnose eines paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs sind in Tabelle 9 dargestellt. Drei der fünf Patientinnen wiesen ein isoliertes paraaortales Rezidiv auf (Tabelle 9). Alle waren primär im FIGO-Stadium IIIc oder IV diagnostiziert worden (Tabelle 9). Unter den „Langzeitüberlebenden“ hatten vier paraaortale Lymphknoten-Metastasen ≤ 2 cm Größe (Tabelle 9). Bei allen fünf Patientinnen mit Lymphknoten-Rezidiv in der Paraaortalregion war ein CA 125-Wert ≥ 35 vorhanden (Tabelle 9).

Diskussion

Das Ovarialkarzinom tendiert sowohl zu peritonealer als auch retroperitonealer Ausbreitung (1-5). In der Zukunft werden wahrscheinlich häufiger Lymphknoten-Metastasen in der Paraaortalregion diagnostiziert werden, da die Primäroperation an den meisten Zentren seit Juni 2017 bei klinisch negativen Lymphknoten keine systematische retroperitoneale Lymphadenektomie mehr beinhaltet (11). Aus diesem Grund erscheinen die vorliegenden Daten klinisch interessant.

Die vorliegende Diplomarbeit zeigt, dass klinische paraaortale Lymphknoten-Rezidive relativ selten sind (36 von insgesamt 367 Patientinnen; < 10%). Sie kommen vor allem im fortgeschrittenen Stadium vor (Tabelle 1). Die Art der operativen Lymphknoten-Therapie bei der Primäroperation hatte keinen offensichtlichen Einfluss auf die Entwicklung von paraaortalen Lymphknoten-Metastasen (Tabelle 1). Die überwiegende Anzahl der Patientinnen mit paraaortalem Rezidiv erhielt eine adjuvante Chemotherapie nach der Primäroperation (Tabelle 1).

Die meisten paraaortalen Rezidive wurden durch die CT-Untersuchung entdeckt (Tabelle 2). Dies unterstreicht die Wertigkeit der Computertomographie in der Rezidiv-Diagnostik, vor allem in der paraaortalen Region (12-14). Lymphknoten-Rezidive traten zu einem erheblichen Prozentsatz bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung auf (Tabelle 2). Dies spricht für die international übliche dreimonatliche Nachsorgekontrolle (8,9). Die überwiegende Zahl der Patientinnen mit paraaortalem Rezidiv wies einen erhöhten Tumormarker CA 125 auf (80%; Tabelle 2). Allerdings wurden nur Patientinnen berücksichtigt, bei denen dieser Marker bereits bei der Primärdiagnose erhöht war. 17 der 27 Patientinnen (63%) mit diesbezüglichen Angaben in der Krankengeschichte hatten Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose des paraaortalen Rezidivs (Tabelle 2).

Da die meisten Patientinnen mit paraaortalem Rezidiv abdominelle Beschwerden, Lumbalgien oder Lymphödeme aufwiesen (Tabelle 3), sollten speziell diese Symptome in der Nachsorge abgefragt werden. Dies sollte vor allem im Zusammenhang mit einem erhöhten CA 125-Wert zu einer radioonkologischen Abklärung führen (8,9).

Immerhin 5 der 36 Patientinnen (14%) mit paraaortalem Rezidiv haben fünf Jahre oder länger überlebt (Tabelle 5). Dies schien unabhängig vom FIGO-Stadium

(Tabelle 6) und auch unabhängig von der Art der primären Lymphknoten-Operation zu sein (Tabelle 7).

Die meisten Patientinnen mit paraaortalem Rezidiv erhielten eine platinhaltige Second-Line Chemotherapie (Tabelle 8). Nur 3 der 23 Patientinnen (13%) mit isoliertem paraaortalem Rezidiv wurden einer sekundären Lymphadenektomie unterzogen (Tabelle 8).

Eine der 36 Patientinnen (3%) überlebte bisher 225 Monate ab Diagnosestellung des paraaortalen Rezidivs (Patientin 1; Tabelle 9). Sie wies ohne neuerliche Zeichen einer Progression im Stadium IIIc eine isolierte paraaortale Metastase auf und war primär einer systematischen pelvinen Lymphadenektomie unterzogen worden (Patientin 1; Tabelle 9). Innerhalb von zwei Jahren wurde das asymptomatische Lymphknoten-Rezidiv bei ihr diagnostiziert und eine erfolgreiche Chemotherapie mit Mitoxantron durchgeführt (Patientin 1; Tabelle 9).

Eine weitere Patientin überlebte 180 Monate bislang in klinischer Remission (Patientin 2; Tabelle 9). Auch sie wurde primär im Stadium IIIc diagnostiziert und einer systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie unterzogen (Patientin 2; Tabelle 9). Nach über zwei Jahren trat ein isoliertes paraaortales Lymphknoten-Rezidiv auf, welches mittels Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid behandelt wurde (Patientin 2; Tabelle 9).

Konklusion

Diese Fallserie von 36 Patientinnen mit einem paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarialkarzinoms zeigt, dass bei immerhin 14% der Patientinnen ein Langzeitüberleben über fünf Jahre ab Rezidiv möglich ist (Tabelle 5).

Keine der fünf „Langzeitüberlebenden“ mit paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv war einer sekundären Lymphadenektomie unterzogen worden (Tabelle 9). Somit liegt ein indirekter Beweis vor, dass eine Chemotherapie auch bei retroperitonealen Lymphknoten-Rezidiven effektiv ist.

Tabelle 1: Charakteristika der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuba- oder Peritonealkarzinoms zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, Primäroperation und Angaben zur postoperativen Therapie

Charakteristika	Patientinnenzahl n= 36 (100%)
Alter; Median (Spannweite)	63 (37-74)
Tumorlokalisation	
Ovar	32 (89%)
Tuba uterina	3 (8%)
Peritoneum	1 (3%)
Initiales FIGO-Stadium	
I	2 (6%)
II	0 (0)
III	27 (75%)
IV	7 (19%)
Histologie des Karzinoms	
Serös	25 (69%)
Klarzellig	4 (11%)
Endometrioid	3 (8%)
Adenokarzinom, nicht anders klassifiziert	1 (3%)
Karzinosarkom	1 (3%)
Neuroendokrin	1 (3%)
Undifferenziert	1 (3%)
Differenzierungsgrad	
G1	0 (0)
G2	5 (14%)
G3	30 (83%)
Unbekannt	1 (3%)
Aszites bei Primärdiagnose	
Keiner	15 (42%)
< 500 ml	8 (22%)

> 500 ml	11 (31%)
Unbekannt	2 (6%)
Primäre operative Therapie der retroperitonealen Lymphknoten	
Systematische pelvine <u>und</u> paraaortale Lymphadenektomie	12 (33%)
Positive paraaortale Lymphknoten	5 (14%)
Negative paraaortale Lymphknoten	7 (19%)
Positive pelvine Lymphknoten	7 (19%)
Negative pelvine Lymphknoten	5 (14%)
Ausschließlich pelvine Lymphadenektomie	6 (17%)
Positive pelvine Lymphknoten	4 (11%)
Negative pelvine Lymphknoten	2 (6%)
Pelvine Lymphadenektomie und paraaortales Lymphknoten-Sampling	1 (3%)
Positive pelvine Lymphknoten	0 (0)
Negative pelvine Lymphknoten	1 (3%)
Positive paraaortale Lymphknoten	1 (3%)
Negative paraaortale Lymphknoten	0 (0)
Ausschließlich Lymphknoten-Sampling	3 (8%)
Paraaortal	2 (6%)
Pelvin	1 (3%)
Keine operative Therapie der retroperitonealen Lymphknoten	14 (39%)
Resttumor bei Primäroperation	
Keiner	15 (42%)
< 2 cm	12 (33%)

≥ 2 cm	8 (22%)
Unbekannt	1 (3%)
Adjuvante Chemotherapie	
Platin und Taxan	10 (28%)
Platin in Kombination mit anderer Substanz	20 (56%)
Platin Monotherapie	1 (3%)
Andere Substanzen	3 (8%)
Keine	2 (6%)

Tabelle 2: Charakteristika der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms zum Zeitpunkt des Rezidivs

Paraaortales Rezidiv	Patientinnenzahl n= 36 (100%)
Lokalisation	
Isoliert paraaortal	22 (61%)
Paraaortale und mediastinale Lymphknoten	2 (6%)
Paraaortal und Leber	4 (11%)
Paraaortale und andere retroperitoneale Lymphknoten	2 (6%)
Paraaortal und Becken	1 (3%)
Paraaortal und Pleura	1 (3%)
Paraaortal und Peritoneum	1 (3%)
Paraaortal, Becken und Peritoneum	1 (3%)
Paraaortal, Leber, Milz und Peritoneum	1 (3%)
Paraaortal, andere retroperitoneale Lymphknoten und Peritoneum	1 (3%)
Diagnose des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs durch	
Computertomographie	26 (72%)
klinische Symptomatik	7 (19%)
Sonographie	1 (3%)
Tumornephrektomie links	1 (3%)
Second-Look-Operation	1 (3%)
Intervall bis zum Rezidiv	
< 12 Monate	6 (17%)
12-24 Monate	18 (50%)
≥ 24 Monate	12 (33%)
Anzahl der Rezidive	
1	7 (19%)
2-4	15 (42%)
5-7	9 (25%)

8-10	4 (11%)
Unbekannt	1 (3%)
Max. Größe des paraaortalen Rezidivs	
≤ 2 cm	22 (61%)
> 2 cm	11 (31%)
Unbekannt	3 (8%)
CA 125-Wert (U/ml) zum Zeitpunkt des Rezidivs*	
Patientinnenzahl	n= 20 (100%)
Median (Spannweite)	128 (8-3140)
< 35 U/ml	3 (15%)
≥ 35 und < 100 U/ml	5 (25%)
≥ 100 und < 200 U/ml	3 (15%)
≥ 200 U/ml	8 (40%)
Unbekannt	1 (5%)
Symptome zum Zeitpunkt des Rezidivs	
Ja	17 (47%)
Nein	10 (28%)
Unbekannt	9 (25%)

*Nur Patientinnen inkludiert, die bereits bei der Primärdiagnose einen erhöhten CA 125-Wert aufwiesen

*Tabelle 3: Symptome der 17 von 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms zum Zeitpunkt des Rezidivs, bei denen diesbezügliche Angaben in der Krankengeschichte vorlagen**

Symptome	Patientinnenzahl
	n= 17 (100%)
Abdominelle Beschwerden	7 (41%)
Lumbalgien	4 (24%)
Lymphödem	3 (18%)
Signifikanter Gewichtsverlust	1 (6%)
Abdominelle Schwellung	1 (6%)
Selbst tastbarer Tumor	1 (6%)
Rezidivierender Harnwegsinfekt	1 (6%)
Obstipation	1 (6%)

*Mehrere Symptome pro Patientin waren möglich

Tabelle 4: Aktueller Status der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms nach einer medianen Beobachtungszeit von 22 Monaten (Spannweite 0-225 Monate)

Status	Patientinnenzahl n= 36 (100%)
Lebend mit Rezidiv	4 (11%)
Gestorben am Rezidiv	30 (83%)
Lebend mit Rezidiv, nicht mehr weiter beobachtet*	2 (6%)

*Wurden in anderen Krankenhäusern behandelt

Tabelle 5: Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms

Überlebenszeit	Patientinnenzahl
	n= 36 (100%)
< 12 Monate	12 (33%)
12-24 Monate	7 (19%)
24-48 Monate	10 (28%)
48-60 Monate	2 (6%)
≥ 60 Monate	5 (14%)

Tabelle 6: Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	Patientinnenzahl n= 36 (100%)	Überlebenszeit in Monaten Median (Spannweite)
I	2 (6%)	21 (13-29)
III	27 (75%)	23 (0*-225)
IV	7 (19%)	15 (0*-108)

*Patientinnen gingen in der Nachbeobachtung verloren

Tabelle 7: Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms in Abhängigkeit von der Art der primären Lymphknoten-Operation

Primäre Operationsart	Patientinnenzahl n= 36 (100%)	Überlebenszeit in Monaten Median (Spannweite)
Systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie	12 (33%)	25 (0-180)
Pelvine Lymphadenektomie	6 (17%)	44 (1-225)
Pelvine Lymphadenektomie und initiales paraaortales Lymphknoten-Sampling	1 (3%)	20 (20)
Ausschließlich paraaortales oder pelvines Lymphknoten-Sampling	3 (8%)	7 (0-25)
Keine operative Therapie der retroperitonealen Lymphknoten	14 (39%)	14 (1-108)

Tabelle 8: Art der Behandlung des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs bei den 36 beschriebenen Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms: 23 Patientinnen mit isoliertem und 13 Patientinnen mit kombiniertem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv*

Behandlung	Isoliertes paraaortales Rezidiv n= 23 (100%)	Kombiniertes paraaortales Rezidiv n= 13 (100%)
Chemotherapie		
Platin in Kombination mit anderer Substanz	6 (26%)	2 (15%)
Platin Monotherapie	5 (22%)	2 (15%)
Andere Substanzen	9 (39%)	6 (46%)
Operation und Chemotherapie	3 (13%)	0 (0)
Strahlentherapie	0 (0)	1 (8%)
Symptomatische Therapie	1 (4%)	2 (15%)
Unbekannt	2 (9%)	0 (0)

*Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 9: Charakteristika der 5 Patientinnen mit Langzeitüberleben ≥ 5 Jahre nach der Diagnose eines paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs

Charakteristika	Patientin 1	Patientin 2	Patientin 3	Patientin 4	Patientin 5
Alter	66	54	62	67	74
Überlebenszeit (in Monaten) nach paraaortalem Lymphknoten-Rezidiv	225	180	108	61	60
Aktueller Tumorstatus					
Lebt in klinischer Remission	X	X	X		X
Gestorben am Rezidiv				X	
Diagnose des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs durch					
Computertomographie	X	X		X	X
Klinische Symptomatik			X		
Rezidiv-Lokalisation					
Isoliert paraaortal	X	X	X		
Kombiniert paraaortal				X ¹	X ²
Primäre operative Therapie der retroperitonealen Lymphknoten					
Systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie		X			
Pelvine Lymphadenektomie	X				X
Keine operative Therapie der retroperitonealen Lymphknoten			X	X	
FIGO-Stadium					
I-II					
IIIc	X	X		X	X
IV			X		
Intervall bis zum Rezidiv					
< 12 Monate				X	
12-24 Monate	X		X		X
≥ 24 Monate		X			

Max. Größe des Rezidivs					
≤ 2 cm	X	X	X	X	
> 2 cm					X
Symptome des Rezidivs ³					
Lumbalgien			X	X	
Abdominelle Beschwerden		X		X	X
Keine	X				
CA 125 (U/ml) beim Rezidiv					
< 35					
≥ 35 und < 100 U/ml					X ⁴
≥ 100 und < 200 U/ml	X ⁴		X	X	
≥ 200 U/ml		X			
Therapie des paraaortalen Rezidivs					
Platin und andere Substanz		X			
Platin Monotherapie			X		X
Andere Substanzen	X			X	

¹Kombiniert mit Peritoneum und metastatisch befallenen retroperitonealen Lymphknoten

²Kombiniert mit metastatisch befallenen mediastinalen Lymphknoten

³Mehrfachnennungen möglich

⁴CA 125-Wert zum Zeitpunkt der Primärdiagnose unbekannt

Literaturverzeichnis

- (1) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli OR. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 4th ed.: Springer Verlag; 2014.
- (2) Bogani G, Tagliabue E, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Casarin J, et al. Assessing the risk of pelvic and para-aortic nodal involvement in apparent early-stage ovarian cancer: A predictors- and nomogram-based analyses. *Gynecol Oncol* 2017 Oct;147(1):61-65.
- (3) Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004 Jul;94(1):161-166.
- (4) Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol* 2011 Sep;122(3):536-540.
- (5) Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991 Feb;40(2):103-106.
- (6) Petru E, Idris T, Woltsche N, Benedicic C, Heydar-Fadai M, Kurschel-Lackner S, et al. Predictive factors for postrecurrence survival in epithelial ovarian cancer – A consecutive series of 368 patients and review of the literature. 2018, submitted.
- (7) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-247.
- (8) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. 2013; Available at: <https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/ovar/S3-Ovarialkarzinom-OL-Langversion.pdf>.
- (9) Für die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG): Schauer, Christian, Zeimet AG. Manual der gynäkologischen Onkologie. 2017; Available at: <http://manual.ago-austria.at/>.

- (10) Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 Sep 2;363(10):943-953.
- (11) Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms- A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. 2017; Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/145836/abstract>.
- (12) Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000 Jun;215(3):761-767.
- (13) Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002 May;223(2):495-499.
- (14) Baltzer J, Meerpohl H, Bahnsen J. Bildgebende Verfahren. *Praxis der Frauenheilkunde: Praxis der gynäkologischen Onkologie: Konzepte für das differenzierte Vorgehen in Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000. p. 31-37.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms zum Zeitpunkt der Primärdiagnose, Primäroperation und Angaben zur postoperativen Therapie	6
Tabelle 2: Charakteristika der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms zum Zeitpunkt des Rezidivs	9
Tabelle 3: Symptome der 17 von 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms zum Zeitpunkt des Rezidivs, bei denen diesbezügliche Angaben in der Krankengeschichte vorlagen	11
Tabelle 4: Aktueller Status der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms nach einer medianen Beobachtungszeit von 22 Monaten (Spannweite 0-225 Monate)	12
Tabelle 5: Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms	13
Tabelle 6: Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms in Abhängigkeit vom initialen FIGO-Stadium.....	14
Tabelle 7: Überlebenszeit der 36 Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv eines primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms in Abhängigkeit von der Art der primären Lymphknoten-Operation.....	15
Tabelle 8: Art der Behandlung des paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs bei den 36 beschriebenen Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinoms: 23 Patientinnen mit isoliertem und 13 Patientinnen mit kombiniertem paraaortalen Lymphknoten-Rezidiv	16

Tabelle 9: Charakteristika der 5 Patientinnen mit Langzeitüberleben ≥ 5 Jahre nach der Diagnose eines paraaortalen Lymphknoten-Rezidivs..... 17