

**Diplomarbeit**

**Verteilung der Rezidivlokalisationen beim epithelialen  
Ovarialkarzinom**

**Eine präliminäre retrospektive Analyse**

eingereicht von

**Rebecca Rohr**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinische Abteilung für Gynäkologie**

unter der Anleitung von

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

*Freistadt, am 10.11.2021*

## *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.*

*Freistadt, am 10.11.2021*

*Rebecca Rohr eh.*

## **Danksagungen**

Ich möchte mich zuallererst bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt haben.

Auch bei meinem Partner und meinen Freunden möchte ich mich bedanken. Ihr wart immer für mich da und habt mir stets bei Problemen geholfen.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	iv
Abbildungsverzeichnis .....	v
Tabellenverzeichnis .....	vi
Zusammenfassung .....	vii
Abstract.....	viii
1 Einleitung .....	1
2 Material und Methoden .....	3
2.1 Definition des Rezidivs.....	3
3 Resultate .....	4
3.1 FIGO-Stadium .....	9
3.2 Histologischer Subtyp.....	11
3.3 Differenzierungsgrad des Primärtumors .....	13
3.4 Resttumorgröße nach der Primäroperation .....	15
4 Diskussion .....	17
4.1 Primäre Rezidivlokalisierung/en.....	17
4.2 FIGO-Stadium .....	17
4.3 Histologischer Subtyp.....	18
4.4 Differenzierungsgrad des Primärtumors .....	18
4.5 Resttumorgröße nach der Primäroperation .....	18
4.6 Limitationen.....	19
5 Konklusion .....	20
6 Literaturverzeichnis .....	21

## **Glossar und Abkürzungen**

<b>FIGO</b>	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
<b>PCOS</b>	Polyzystisches Ovar-Syndrom
<b>WHO</b>	World Health Organization

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 519 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben.....	8
Abbildung 2: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 442 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen FIGO-Stadien.....	10
Abbildung 3: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 406 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen histologischen Subtypen .....	12
Abbildung 4: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 327 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Differenzierungsgrade G1 und G3.....	14
Abbildung 5: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 361 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Größe des Resttumors nach der Primäroperation .....	16

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 529 Patientinnen mit einem Rezidiv eines Karzinoms des Ovars, des Peritoneums und der Tuben .....	4
Tabelle 2: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 519 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben.....	5
Tabelle 3: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 442 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen FIGO-Stadien.....	9
Tabelle 4: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 406 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen histologischen Subtypen .....	11
Tabelle 5: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 327 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Differenzierungsgrade G1 und G3.....	13
Tabelle 6: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 361 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Größe des Resttumors nach der Primäroperation .....	15

## Zusammenfassung

**Ziel:** Epitheliale Karzinome des Ovars werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und bilden oft Rezidive. Ziel dieser Diplomarbeit war es, eine Gruppe von Patientinnen zu bestimmen, die ein höheres Risiko für die Entwicklung von Rezidiven an bestimmten Lokalisationen aufwies.

**Methoden:** Es wurden 529 Patientinnen mit klinisch manifesten Rezidiven von Karzinomen des Ovars, des Peritoneums und der Tuben inkludiert. Die benötigten Daten wurden aus der Datenbank der Klinischen Abteilung für Gynäkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz extrahiert. Die Daten wurden aus den stationären und ambulanten Arztbriefen, histopathologischen Befunden und den Operationsberichten entnommen. Die erhobenen Parameter wurden mittels Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics ausgewertet. Ein Rezidiv wurde als der erste klinisch manifeste Rückfall der Karzinomkrankung des Ovars, des Peritoneums und der Tuben nach initialem Ansprechen auf eine Kombination einer operativen und zytostatischen Therapie definiert.

**Resultate:** Ein höheres Risiko für primäre Rezidive im Cavum peritonei wiesen Patientinnen mit FIGO III/IV ( $p=0,009$ ) und einer Resttumorgröße  $>2\text{cm}$  ( $p=0,044$ ) auf. In den paraaortalen und peripheren Lymphknoten wurden Rezidive vor allem bei Differenzierungsgrad G3 ( $p=0,026$ ) und bei einer Resttumorgröße  $\leq 1\text{cm}$  ( $p=0,000$ ) vermehrt beobachtet.

**Konklusion:** Zusammenfassend zeigte sich eine Assoziation bestimmter klinischer Charakteristika von Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom und der Lokalisation von Rezidiven. Vor allem ein höheres Tumorstadium und die Größe des Resttumors nach der Primäroperation schienen wichtige Parameter für die Entwicklung eines peritonealen Rezidivs zu sein.



## Abstract

**Purpose:** Epithelial cancer of the ovary is usually diagnosed at an advanced stage and recurrences are common. The aim of the present thesis was to identify a group of women who carry a higher risk in developing recurrences at specific locations.

**Methods:** A total of 529 patients with primary epithelial cancer of the ovary, peritoneum and fallopian tube was included. Tumor and patient characteristics were extracted from hospital records of the Division of Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology at the Medical University of Graz. Data were analyzed using Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics. Recurrence was defined as the first clinical manifestation of tumor progression after initial response following primary surgery and chemotherapy.

**Results:** A higher risk for peritoneal recurrence was identified in patients with FIGO stage III to IV ( $p=0,009$ ) and residual disease  $>2\text{cm}$  after primary surgery ( $p=0,044$ ), respectively. Recurrence in the paraaortic and peripheral lymph nodes was more frequently diagnosed in those with grade 3 tumors ( $p=0,026$ ) and residual disease  $\leq 1\text{cm}$  ( $p=0,000$ ), respectively.

**Conclusions:** Certain patient and tumor characteristics had an impact on the location of first recurrence after primary treatment of patients with ovarian cancer. Particularly an advanced tumor stage and residual disease  $>2\text{cm}$  appeared to be important for the development of a recurrence in the peritoneal cavity.

# 1 Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist ein bösartiger epithelialer Tumor des Ovars. Die Inzidenz beträgt 15/100.000 Frauen pro Jahr. Somit ist das Ovarialkarzinom der sechsthäufigste maligne Tumor der Frau. Der Altersgipfel für das Auftreten eines epithelialen Ovarialkarzinoms liegt zwischen dem 50. und 70 Lebensjahr (1). Generell liegt das Lebenserkrankungsrisiko bei 1% bis 2% (1,2).

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines epithelialen Ovarialkarzinoms sind hohes Alter, belastende Familienanamnese, frühe Menarche, späte Menopause, PCOS, primäre Sterilität und eine langjährige Hormonsubstitution (1,3). Das Risiko steigt durch die langen Phasen des Östrogenstimulus und die höhere Anzahl an Ovulationen. Bei langjähriger Östrogensubstitution (>10 Jahre) steigt das relative Risiko auf 1,8 (1).

Im Gegensatz dazu stehen die protektiven Faktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms: Einnahme oraler Kontrazeptiva, Multiparität, Tubensterilisation und Hysterektomien. Bei Einnahme von Ovulationshemmern kommt es nach 5 Jahren zu einer Risikoreduktion von bis zu 50% (1,3).

Mehr als 50% der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom weisen bei Diagnosestellung ein Stadium FIGO III oder IV auf (1).

Die Prognose des epithelialen Ovarialkarzinoms ist schlecht. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium III-IV bei ca. 25% bis 30% (1,4).

Faktoren, welche die Prognose verbessern, schließen ein Alter <65 Jahren, einen postoperativer Resttumor <1cm sowie eine muzinöse oder endometrioiden Differenzierung ein. Auch ein Tumorgrading G1 und G2, ein niedriges FIGO-Stadium und eine platinhaltige Chemotherapie erhöhen die 5-Jahres-Überlebensrate (1,4).

Rezidive beim epithelialen Ovarialkarzinom sind häufig. 70% bis 75% der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erleiden ein Rezidiv (2,6–8). Die häufigste Lokalisation eines Rückfalls ist die Peritonealhöhle, gefolgt vom kleinen Becken und von extrapelvinen Lymphknoten (5–7). Rezidive treten seltener auch in Lunge, Milz, Gehirn und anderen Organsystemen auf. Alle genannten Lokalisationen können in Kombination mit anderen auftreten (3,5).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Lokalisationen von Rezidiven bei Patientinnen mit Karzinomen des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in den Datenbanken zu identifizieren und danach einer detaillierten Analyse zu unterziehen.

Die verschiedenen Rezidivlokalisationen sollten in Bezug zu etablierten klinischen Parametern wie FIGO-Stadium und histologischem Subtyp gestellt werden. Es wurde mit dieser retrospektiven Analyse versucht, eine Gruppe von Patientinnen zu identifizieren, welche ein höheres Risiko für die Entwicklung von Rezidiven an bestimmten Lokalisationen aufweist.

## **2 Material und Methoden**

Für die vorliegende Arbeit wurden die klinischen Daten von 1362 Patientinnen, die zwischen 1980 und 2020 mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben diagnostiziert und behandelt wurden, erhoben. Diese Parameter wurden aus der Datenbank der Klinischen Abteilung für Gynäkologie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz extrahiert. Die Daten stammen aus den stationären und ambulanten Arztbriefen, aus histopathologischen Befunden und aus den Operationsberichten.

Folgende klinische Daten wurden erhoben: das Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung, das Jahr der Diagnosestellung, das FIGO-Stadium, der histologische Subtyp, der Differenzierungsgrad des Primärtumors, die Größe des Resttumors nach der Primäroperation, die Durchführung einer Chemotherapie und die primären Rezidivlokalisationen. Die Häufigkeiten dieser Parameter sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Bei 529 Patientinnen konnten klinisch manifeste Rezidive festgestellt werden. Die erfassten klinischen Daten wurden mittels Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics ausgewertet.

### ***2.1 Definition des Rezidivs***

Rezidive wurden arbiträr als erster klinisch manifester Rückfall der Karzinomerkrankung des Ovars, des Peritoneums und der Tuben nach initialem Ansprechen auf eine Kombination aus operativer und zytostatischer Therapie definiert. Dies galt für primär operierte Fälle unabhängig von der Resttumorgröße, aber auch für Patientinnen, die primär eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und bei denen eine objektive Remission erzielt worden ist.

Es wurden die primären Rezidivlokalisationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Rezidivs vermerkt. Die meisten Rezidive konnten zytologisch oder histologisch verifiziert werden. Bei allen ausgewerteten Rezidiven dieser Zusammenstellung ohne zytologische oder histologische Sicherung zeigte sich im weiteren Therapieverlauf eine klinische Progression.

### 3 Resultate

Unter 1362 Patientinnen, die ein Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben aufwiesen, wurden in einer präliminären Analyse bei 529 Frauen klinisch manifeste Rezidive identifiziert. Die klinischen Charakteristika dieser Patientinnen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 529 Patientinnen mit einem Rezidiv eines Karzinoms des Ovars, des Peritoneums und der Tuben**

<b>Patientinnencharakteristika</b>	<b>Patientinnenanzahl n=529, n(%)</b>
<b>Alter bei Primärdiagnose</b>	
<70 Jahre	415 (78%)
≥70 Jahre	113 (21%)
<b>Tumorursprung</b>	
Ovar	477 (90%)
Peritoneum	29 (5%)
Tube	23 (4%)
<b>FIGO-Stadium</b>	
I-II	94 (18%)
III-IV	430 (81%)
Unbekannt	5 (1%)
<b>Histologischer Subtyp</b>	
Serös	390 (74%)
Muzinös	10 (2%)
Endometrioid	39 (7%)
Klarzellig	45 (9%)
Undifferenziert	20 (4%)
Unbekannt	25 (5%)
<b>Differenzierungsgrad des Primärtumors</b>	
G1	52 (10%)
G2	93 (18%)
G3	347 (66%)
Unbekannt	37 (7%)
<b>Resttumorgröße nach der Primäroperation</b>	
≤1cm	304 (57%)
<2cm	77 (15%)
>2cm	119 (22%)
Unbekannt	29 (5%)
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>	
Ja	466 (88%)
Nein	58 (11%)
Unbekannt	5 (1%)

In Tabelle 2 ist die Verteilung der primären Rezidivlokalisationen bei 519 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben ersichtlich. Die Differenz der Patientinnenanzahl in Tabelle 1 und Tabelle 2 entsteht, da bei 10 Frauen zwar ein Rezidiv diagnostiziert wurde, den Arztbriefen und Befunden jedoch keine genaue Lokalisation entnommen werden konnte.

**Tabelle 2: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 519 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben**

<b>Primäre Rezidivlokalisierung/en</b>	<b>Patientinnenanzahl n=519, n(%)</b>
Peritoneum <sup>a</sup>	114(22%)
Peritoneum und Becken <sup>b</sup>	29(6%)
Peritoneum und Leber <sup>c</sup>	32(6%)
Peritoneum und Lymphknoten	9(2%)
Peritoneum und Pleura	7(1%)
Peritoneum und Milz <sup>d</sup>	5(1%)
Becken <sup>e</sup>	94(18%)
Becken und Leber <sup>f</sup>	10(2%)
Becken, Peritoneum und Pleura <sup>g</sup>	4(1%)
Becken und Vagina <sup>h</sup>	5(1%)
Becken und Lymphknoten <sup>i</sup>	8(2%)
Beckenwand <sup>j</sup>	12(2%)
Paraaortale Lymphknoten <sup>k</sup>	30(6%)
Inguinale Lymphknoten <sup>l</sup>	10(2%)
Supraclaviculäre Lymphknoten <sup>m</sup>	11(2%)
Retroperitoneale Lymphknoten (nicht näher definiert) <sup>n</sup>	3(1%)
Pelvine Lymphknoten	2(<1%)
Mediastinale Lymphknoten	1(<1%)
Leber	49(9%)
Vagina	23(4%)
Gehirn	13(3%)
Lunge <sup>o</sup>	14(3%)
Pleura <sup>p</sup>	11(2%)
Lunge und Pleura	3(1%)
Milz	4(1%)
Nabel <sup>q</sup>	4(1%)
Bauchdecke	5(1%)
Haut	2(<1%)

Knochen <sup>r</sup>	3(1%)
Knochenmark	1(<1%)
Leptomeningen	1(<1%)

- a. Einschließlich zwei Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen der Haut (n=1) bzw. der Nebenniere und des Zökums (n=1)
- b. Einschließlich vier Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen in der Leber (n=1), der Vagina (n=1), der Leber und der Vagina (n=1) bzw. den paraaortalen Lymphknoten (n=1)
- c. Einschließlich elf Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen in den paraaortalen und peripheren Lymphknoten (n=4), der Lunge (n=1), der Milz (n=2), der Milz und den paraaortalen Lymphknoten (n=1), der Pleura und den peripheren Lymphknoten (n=1), der Pleura (n=1) bzw. der Vagina und den inguinalen Lymphknoten (n=1)
- d. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten (n=1)
- e. Einschließlich zwei Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen der Bauchdecke (n=1) bzw. des kleinen Beckens (n=1)
- f. Einschließlich fünf Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten (n=1), den pelvinen Lymphknoten (n=1), der Lunge (n=1), der Milz (n=1) bzw. der Vagina (n=1)
- g. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in den axillären Lymphknoten (n=1)
- h. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in den cervikalen Lymphknoten (n=1)
- i. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in der Lunge (n=1)
- j. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen der Haut (n=1)
- k. Einschließlich vier Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen im Mediastinum (n=1), in den supraclaviculären Lymphknoten (n=1), den infraclaviculären und axillären Lymphknoten (n=1) bzw. den inguinalen Lymphknoten (n=1)
- l. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in den axillären und supraclaviculären Lymphknoten (n=1)
- m. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in den axillären Lymphknoten (n=1)
- n. Einschließlich zwei Patientinnen mit Metastasen in nicht genau definierten Lymphknotenlokalisationen (n=2)
- o. Einschließlich drei Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen im Mediastinum (n=1) bzw. den paraaortalen und peripheren Lymphknoten (n=2)
- p. Einschließlich drei Patientinnen mit zusätzlichen Metastasen der Haut (n=1), im Mediastinum (n=1) bzw. den paraaortalen Lymphknoten (n=1)

- q. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen der Haut (n=1)
- r. Einschließlich einer Patientin mit zusätzlichen Metastasen in den pelvinen Lymphknoten (n=1)

Die in der Tabelle 2 nicht enthaltenen, zusätzlichen, selteneren Lokalisationen sind in der Legende der Tabelle 2 aufgeführt.

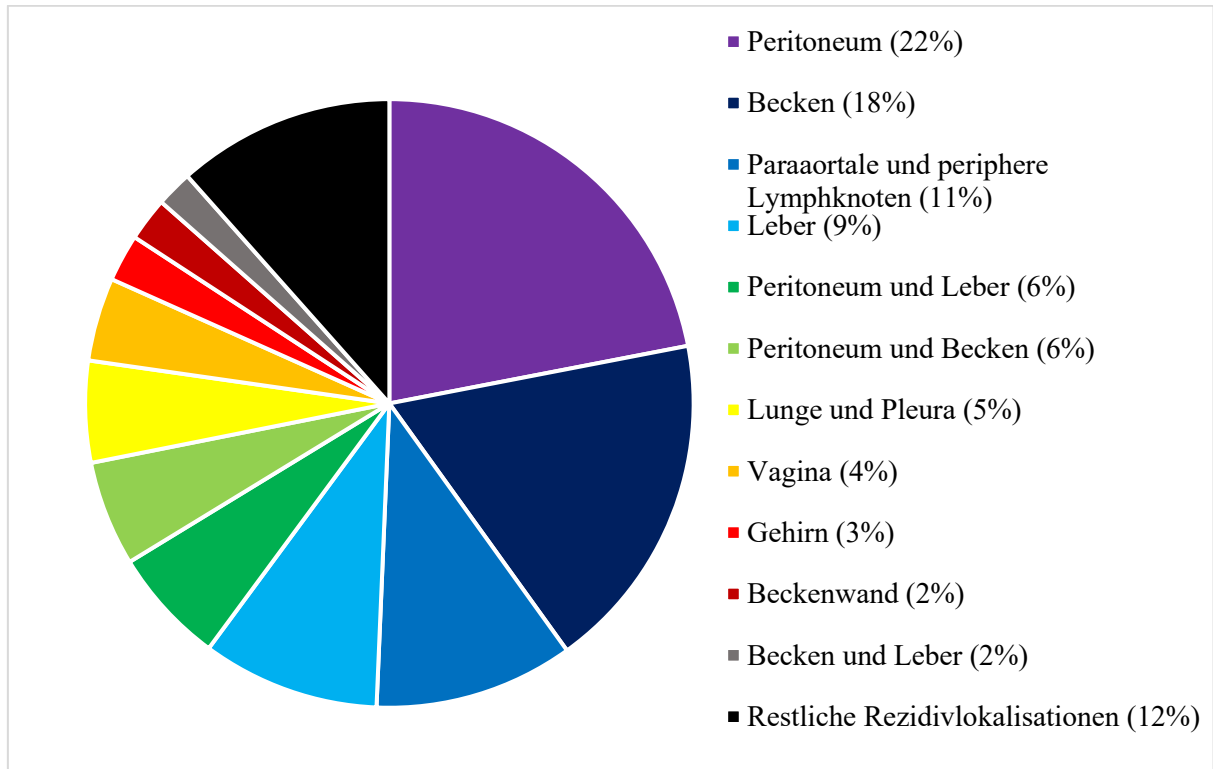
Die häufigste primäre Rezidivlokalisierung der 519 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben war das Peritoneum (Tabelle 2). Das Peritoneum als „einzelne“ und kombinierte Lokalisation betraf insgesamt 39% der Patientinnen. Die zweit- und dritthäufigsten Einzellokalisationen waren das kleine Becken und die Leber. Das Becken stellte in 32% der Fälle eine Komponente der primären Rezidivlokalisierung dar. Die Leber als Einzel- und Kombinationsläsion war bei fast einem Fünftel der Patientinnen als häufigstes Fernrezidiv aufgetreten. Mehr als ein Zehntel der Patientinnen wiesen als eine weitere wichtige Gruppe Rezidive in den paraaortalen und peripheren Lymphknoten auf.

Andere Lokalisationen wie Lunge und Pleura (zusammen 5%), Vagina oder das Gehirn nahmen nur eine untergeordnete Rolle ein.



Abbildung 1 zeigt die Verteilung der wichtigsten Lokalisationen anhand eines Tortendiagrammes.

**Abbildung 1: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 519 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben**



### 3.1 FIGO-Stadium

Das FIGO-Stadium ist eine gebräuchliche klinische Stadieneinteilung gynäkologischer Tumore. Sie beschreibt die Lokalisation und das Ausmaß der Ausdehnung eines Tumors. Das FIGO-Stadium wird vor allem durch ein operatives Staging in Abhängigkeit von histologischen Befunden multipler Biopsien aus verschiedenen Arealen der Peritonealhöhle bestimmt. FIGO I bedeutet einen auf die Ovarien oder Tuben begrenzten Tumor. Bei FIGO IV wurden bereits Fernmetastasen z.B. im Parenchym der Leber festgestellt (9).

Tabelle 3 listet die Verteilung der FIGO-Stadien in Bezug auf die verschiedenen primären Rezidivlokalisationen auf.

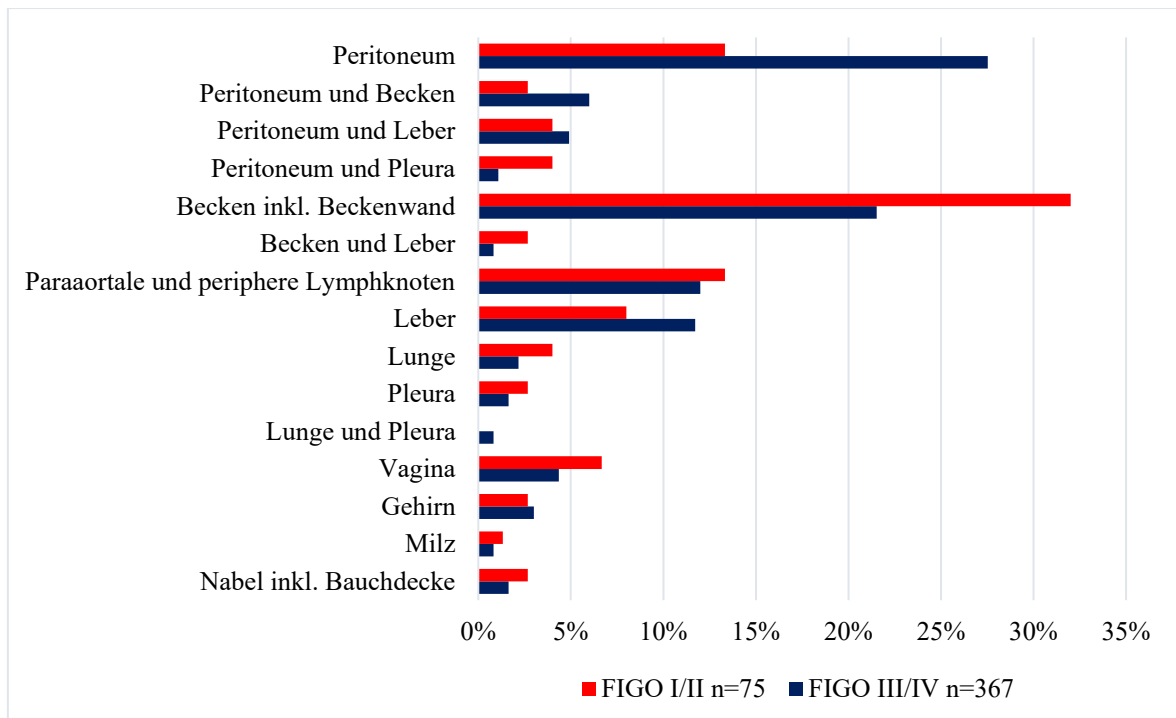
**Tabelle 3: Verteilung der primären Rezidivlokalisation/en bei den 442 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen FIGO-Stadien**

Primäre Rezidivlokalisation/en	FIGO I/II n=75, n(%)	FIGO III/IV n=367, n(%)	p (Exakter Test nach Fisher)
Peritoneum	10(13%)	101(28%)	<b>0,009</b>
Peritoneum und Becken	2(3%)	22(6%)	0,4
Peritoneum und Leber	3(4%)	18(5%)	1,0
Peritoneum und Pleura	3(4%)	4(1%)	0,098
Becken inkl. Beckenwand	24(32%)	79(22%)	0,071
Becken und Leber	2(3%)	3(1%)	0,201
Paraaortale und periphere Lymphknoten	10(13%)	44(12%)	0,702
Leber	6(8%)	43(12%)	0,424
Lunge	3(4%)	8(2%)	0,414
Pleura	2(3%)	6(2%)	0,628
Lunge und Pleura	0(0%)	3(1%)	1,0
Vagina	5(7%)	16(4%)	0,376
Gehirn	2(3%)	11(3%)	1,0
Milz	1(1%)	3(1%)	0,526
Nabel inkl. Bauchdecke	2(3%)	6(2%)	0,628

In Tabelle 3 ist ersichtlich, dass der Großteil der Rezidive bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumoren (FIGO III/IV; 83%) diagnostiziert wurde. Im Stadium FIGO III/IV war die häufigste primäre Rezidivlokalisation das Peritoneum (28%; p=0,009). Bei den Stadien FIGO I/II war mit gut einem Drittel die wichtigste Lokalisation das Becken inkl. Beckenwand.

Abbildung 2 veranschaulicht die Häufigkeit von Rezidiven an bestimmten Lokalisationen anhand eines Balkendiagrammes.

**Abbildung 2: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 442 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen FIGO-Stadien**



### 3.2 Histologischer Subtyp

Das epitheliale Ovarialkarzinom kann histopathologisch in verschiedene Subtypen eingeteilt werden. Die wichtigsten sind serös, muzinös, endometrioid und klarzellig. Sie machen gemeinsam ca. 95% aller Fälle aus (10).

Tabelle 4 listet die Verteilung der primären Rezidivlokalisationen in Bezug zu den unterschiedlichen histologischen Subtypen auf.

**Tabelle 4: Verteilung der primären Rezidivlokalisation/en bei den 406 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen histologischen Subtypen**

Primäre Rezidivlokalisation/en	Serös n=325, n(%)	Muzinös n=9, n(%)	Endometrioid n=29, n(%)	Klarzellig n=43, n(%)	p (Exakter Test nach Fisher <sup>a</sup> )
Peritoneum	89(27%)	0(0%)	7(24%)	9(21%)	0,202
Peritoneum und Becken	21(6%)	0(0%)	1(3%)	1(2%)	0,279
Peritoneum und Leber	14(4%)	2(22%)	1(3%)	3(7%)	0,254
Peritoneum und Pleura	7(2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0,353
Becken inkl. Beckenwand	73(22%)	5(56%)	6(21%)	6(14%)	0,881
Becken und Leber	5(2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0,588
Paraaortale und periphere Lymphknoten	39(12%)	0(0%)	5(17%)	7(16%)	0,460
Leber	34(10%)	0(0%)	5(17%)	5(12%)	0,689
Lunge	3(1%)	2(22%)	0(0%)	1(2%)	0,097
Pleura	6(2%)	0(0%)	1(3%)	1(2%)	0,662
Lunge und Pleura	2(1%)	0(0%)	1(3%)	0(0%)	0,488
Vagina	14(4%)	0(0%)	2(7%)	4(9%)	0,254
Gehirn	9(3%)	0(0%)	0(0%)	3(7%)	0,713
Milz	3(1%)	0(0%)	0(0%)	1(2%)	1,0
Nabel inkl. Bauchdecke	6(2%)	0(0%)	0(0%)	2(5%)	0,662

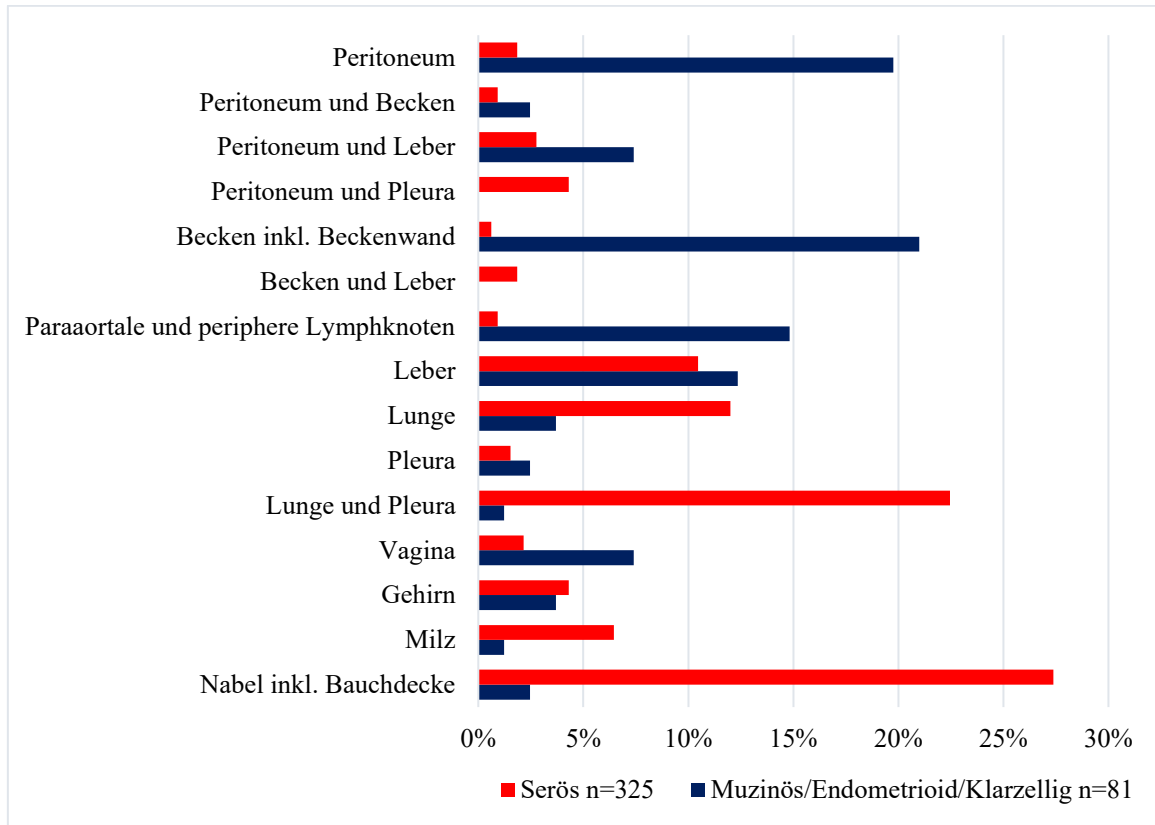
a. Serös vs. Muzinös/Endometrioid/Klarzellig

Im eigenen Patientinnenkollektiv wurden seröse Tumore mit 80% am häufigsten diagnostiziert. 2% der Histologie entfielen auf muzinöse, 7% auf endometrioide und 10% auf klarzellige Tumore.

Mit 27% traten primäre Rezidive von serösen Karzinomen des Ovars im Peritoneum am häufigsten auf. Bei Karzinomen mit einer muzinösen Differenzierung wurden Rezidive überwiegend im Becken festgestellt. Bei endometrioiden und klarzelligen Tumoren war das cavum peritonei die Hauptlokalisation der Rezidive.

In Abbildung 3 werden die primären Rezidivlokalisationen den histologischen Subtypen serös und nicht-serös (muzinös/endometrioid/klarzellig) gegenübergestellt.

**Abbildung 3: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 406 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die verschiedenen histologischen Subtypen**



Aus dieser Darstellung ist ersichtlich, dass es keine nennenswerten Unterschiede in der Verteilung der Rezidive gab.

### 3.3 Differenzierungsgrad des Primärtumors

Der Differenzierungsgrad wurde aus den histopathologischen Befunden entnommen und dort nach dem WHO-System eingeteilt: Das WHO-System besteht aus 3 Graden und beschreibt die Architektur und die Zytologie. Die Tumorpräparate wurden mikroskopisch in gut (G1), mittelgradig (G2) und gering differenziert (G3) unterteilt (11).

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Differenzierungsgrade G1 und G3 in Bezug zu den primären Rezidivlokalisationen.

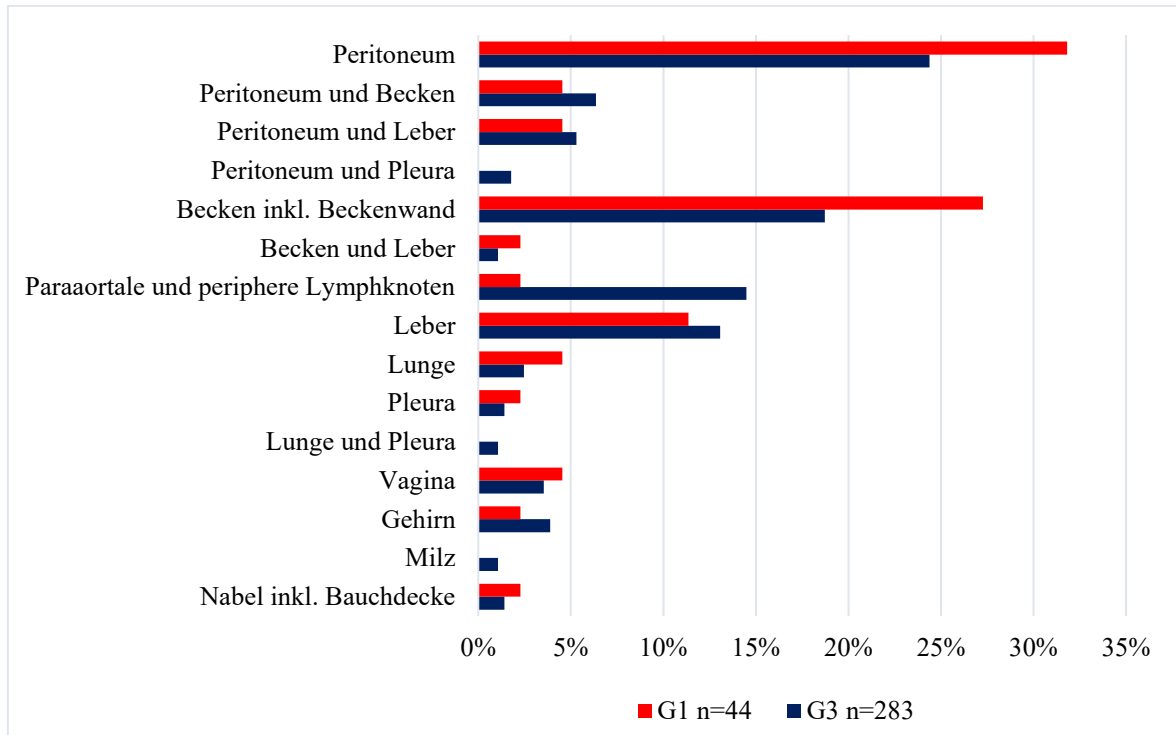
**Tabelle 5: Verteilung der primären Rezidivlokalisation/en bei den 327 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Differenzierungsgrade G1 und G3**

Primäre Rezidivlokalisation/en	G1 n=44, n(%)	G3 n=283, n(%)	p (Exakter Test nach Fisher)
Peritoneum	14(32%)	69(24%)	0,351
Peritoneum und Becken	2(5%)	18(6%)	1,0
Peritoneum und Leber	2(5%)	15(5%)	1,0
Peritoneum und Pleura	0(0%)	5(2%)	1,0
Becken inkl. Beckenwand	12(27%)	53(19%)	0,222
Becken und Leber	1(2%)	3(1%)	0,441
Paraaortale und periphere Lymphknoten	1(2%)	41(14%)	<b>0,026</b>
Leber	5(11%)	37(13%)	1,0
Lunge	2(5%)	7(2%)	0,347
Pleura	1(2%)	4(1%)	0,517
Lunge und Pleura	0(0%)	3(1%)	1,0
Vagina	2(5%)	10(4%)	0,668
Gehirn	1(2%)	11(4%)	1,0
Milz	0(0%)	3(1%)	1,0
Nabel inkl. Bauchdecke	1(2%)	4(1%)	0,517

In Tabelle 5 sieht man, dass der Großteil der Patientinnen mit Rezidiven von Karzinomen des Ovars, des Peritoneums und der Tuben gering differenzierte Tumore hatten. Die häufigsten primären Lokalisationen waren das Peritoneum und das Becken. Bei schlecht differenzierten Tumoren waren Rezidive in den paraaortalen und peripheren Lymphknoten häufiger als bei G1-Tumoren ( $p < 0,05$ ).

Abbildung 4 zeigt ein Balkendiagramm mit der Verteilung der Rezidive in Abhängigkeit zu den Differenzierungsgraden G1 und G3.

**Abbildung 4: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 327 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Differenzierungsgrade G1 und G3**



### 3.4 Resttumorgröße nach der Primäroperation

In Tabelle 6 wird die Verteilung der primären Rezidivlokalisationen in Bezug zur Resttumorgröße gestellt.

**Tabelle 6: Verteilung der primären Rezidivlokalisation/en bei den 361 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Größe des Resttumors nach der Primäroperation**

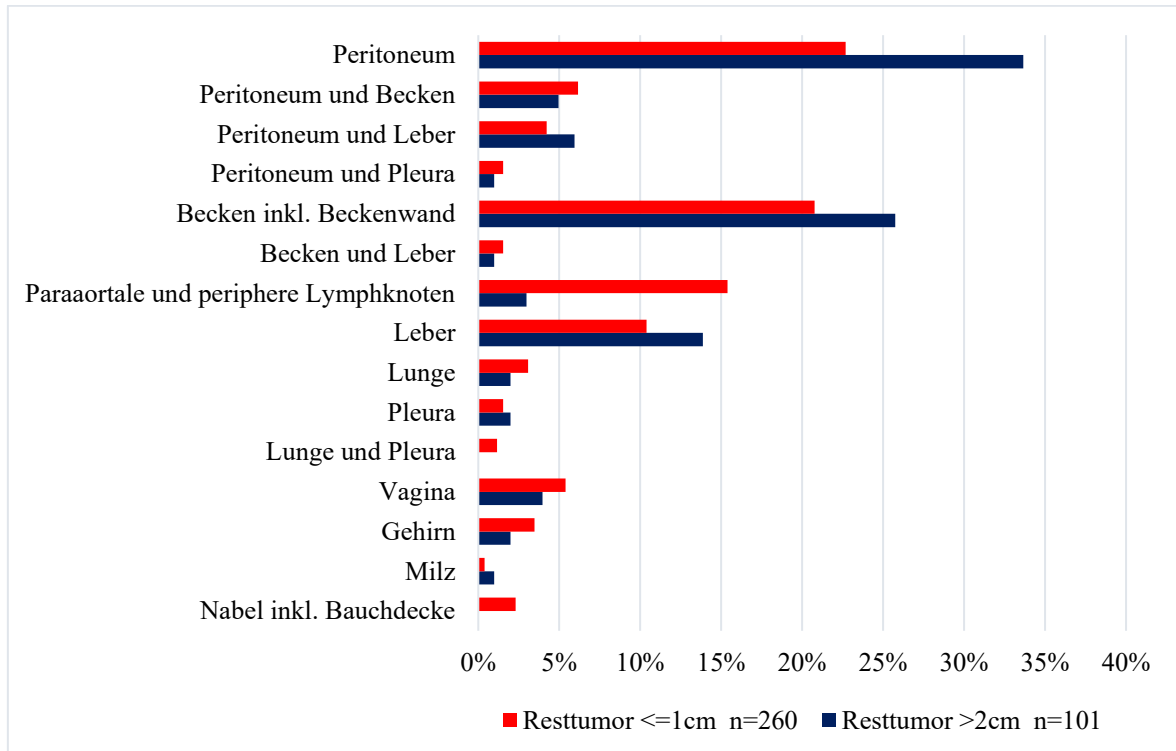
<b>Primäre Rezidivlokalisation/en</b>	<b>Resttumor ≤1cm n=260, n(%)</b>	<b>Resttumor &gt;2cm n=101, n(%)</b>	<b>p (Exakter Test nach Fisher)</b>
Peritoneum	59(23%)	34(34%)	<b>0,044</b>
Peritoneum und Becken	16(6%)	5(5%)	0,805
Peritoneum und Leber	11(4%)	6(6%)	0,580
Peritoneum und Pleura	4(2%)	1(1%)	1,0
Becken inkl. Beckenwand	54(21%)	26(26%)	0,325
Becken und Leber	4(2%)	1(1%)	1,0
Paraaortale und periphere Lymphknoten	40(15%)	3(3%)	<b>0,000</b>
Leber	27(10%)	14(14%)	0,359
Lunge	8(3%)	2(2%)	0,732
Pleura	4(2%)	2(2%)	0,674
Lunge und Pleura	3(1%)	0(0%)	0,563
Vagina	14(5%)	4(4%)	0,789
Gehirn	9(3%)	2(2%)	0,734
Milz	1(<1%)	1(1%)	0,482
Nabel inkl. Bauchdecke	6(2%)	0(0%)	0,191

Das Becken und die Peritonealhöhle waren die häufigsten Lokalisationen der Rezidive bei Patientinnen mit Resttumor >2cm. In den paraaortalen und peripheren Lymphknoten traten die Rezidive bei einer Resttumorgröße ≤1cm signifikant häufiger auf (p=0,000).



In Abbildung 5 werden die Daten aus Tabelle 6 anhand eines Balkendiagrammes veranschaulicht.

**Abbildung 5: Verteilung der primären Rezidivlokalisierung/en bei den 361 auswertbaren Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben in Bezug auf die Größe des Resttumors nach der Primäroperation**



## 4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit zeigen, dass bestimmte klinische Charakteristika möglicherweise einen Einfluss auf die primäre Rezidivlokalisierung von Karzinomen des Ovars, des Peritoneums und der Tuben haben.

### 4.1 Primäre Rezidivlokalisierung/en

Unter 519 auswertbaren Patientinnen wurden bei 39% Metastasen im Peritoneum als Bestandteil der primären Rezidivlokalisierung beschrieben (Tabelle 2). Dieses Ergebnis stimmt mit den Studiendaten von Kikkawa et al. überein (7). Andere Studien, insbesondere Autopsiestudien, gaben die Häufigkeit von peritonealen Rezidiven mit 73% bzw. 96% höher an (12–14).

Das Becken war in dieser Arbeit mit 32% am zweithäufigsten eine Komponente von primären Rezidivlokalisationen (Tabelle 2). Dvoretzky et al. beschrieben in ihrer Autopsiestudie mit 65% sogar einen noch höheren Wert (12). Es soll angemerkt werden, dass in vielen Studien über Rezidive die Unterteilung von Peritoneum und Becken fehlt oder nicht genau definiert wurde.

Die Leber als Einzel- oder Kombinationslokalisierung war mit 17% als häufigstes Fernrezidiv aufgetreten (Tabelle 2). In zwei Studien war die Häufigkeit mit 9% bzw. 13% etwas geringer (15,16). Im Gegensatz dazu beschrieben zwei Autopsiestudien die Anzahl von Lebermetastasen mit 45% bzw. 52% (12,14).

55 von 519 Patientinnen mit einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben hatten Rezidive in den paraaortalen und peripheren Lymphknoten (11%; Tabelle 2). In anderen Studien schwankte die Beteiligung der Lymphknoten zwischen 3% und 70% (12,13,15,16). Jedoch gab es in diesen Studien keine einheitliche Einteilung und Differenzierung der verschiedenen Lymphknotenlokalisationen. Somit ist ein Vergleich erschwert.

### 4.2 FIGO-Stadium

In dieser Diplomarbeit wiesen von 529 Patientinnen mit Rezidiven von einem Karzinom des Ovars, des Peritoneums und der Tuben 81% ein FIGO-Stadium III oder IV auf (Tabelle 1). In anderen Studien war der Prozentsatz mit 62% bzw. 68% etwas geringer (13,17).

Das Peritoneum als alleinige primäre Rezidivlokalisierung wies ein gehäuftes Vorkommen bei Patientinnen im FIGO-Stadium III/IV auf (Tabelle 3;  $p=0,009$ ). Auch Amate et al.

beschrieben eine Verbindung zwischen höherem FIGO-Stadium und dem Peritoneum als erste Rezidivlokalisierung (13).

### **4.3 Histologischer Subtyp**

Bei rezidivierenden Karzinomen des Ovars, des Peritoneums und der Tuben waren in repräsentativen Studien die wichtigsten histologischen Subtypen serös 65% bis 71%, muzinös 3% bis 8%, endometrioid 9% bis 10% und klarzellig 10% bis 15% (5,10,17). In der vorliegenden Arbeit wiesen fast 3/4 eine seröse Histologie auf, während der Prozentsatz bei endometrioiden, klarzelligen und muzinösen Karzinomen zwischen 2% und 9% lag (Tabelle 1).

Der histologische Subtyp hatte in der vorliegenden Arbeit keinen Einfluss auf die Lokalisation der primären Rezidive (Tabelle 4). Auf dieses Ergebnis kamen auch drei andere Studien (7,12,18)

### **4.4 Differenzierungsgrad des Primärtumors**

Unter 529 Patientinnen wiesen 10% den Differenzierungsgrad G1 und 66% ein G3 auf (Tabelle 1). In anderen Studien ergaben sich für gut differenzierte Tumore 9% bzw. 11% und für gering differenzierte Tumoren 59% bzw. 63% (5,17).

Paraaortale und periphere Lymphknoten hatten als primäre Rezidivlokalisierungen einen klinisch relevanten Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad (2% bei G1- vs. 14% bei G3-Tumoren;  $p=0,026$ ; Tabelle 5). Bentivegna et al. beschrieben ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rezidivlokalisierungen und den verschiedenen Differenzierungsgraden (18). Eine andere Studie konnte jedoch keinerlei Assoziation zwischen diesen Parameter entdecken (12).

### **4.5 Resttumorgröße nach der Primäroperation**

In dieser Diplomarbeit stellte sich heraus, dass die Resttumorgröße nach der primären Operation einen möglichen Einfluss auf die Lokalisation der primären Rezidive besitzt. Bei einer Resttumorgröße  $>2$  cm kam es häufiger zu Rezidiven in der Peritonealhöhle ( $R \leq 1$  cm 23% vs.  $R > 2$  cm 34%;  $p=0,044$ ). Die paraaortalen und peripheren waren bei Resttumor  $\leq 1$  cm vermehrt betroffen (Tabelle 6;  $p=0,000$ ). Amate et al. beschrieben ebenfalls eine erhöhte Rate an Rezidiven im Peritoneum bei größerem Resttumor. Die Größe des Residualtumors wies bezüglich Lymphknotenlokalisierungen keine Assoziation auf (13).

#### **4.6 Limitationen**

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass es sich um eine retrospektive Analyse handelt. Dennoch konnten einige klinisch relevante Ergebnisse gefunden werden.

## 5 Konklusion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit einer retrospektiven präliminären Analyse eine Gruppe von Patientinnen zu identifizieren, welche ein höheres Risiko für die Entwicklung von Rezidiven an bestimmten Lokalisationen aufwiesen. Die Größe des Resttumors nach der Primäroperation schien ein wichtiger Parameter in der Entwicklung von Rezidiven an bestimmten Lokalisationen zu sein. Die Peritonealhöhle war bei FIGO-Stadium III-IV vermehrt betroffen (Tabelle 3;  $p=0,009$ ). Beim Differenzierungsgrad G3 fand sich eine Assoziation von Rezidiven in den paraaortalen und peripheren Lymphknoten (Tabelle 5;  $p=0,026$ ). Bei einer Resttumorgröße  $>2\text{cm}$  wurden vermehrt Rezidive im cavum peritonei diagnostiziert (Tabelle 6;  $p=0,044$ ). Bei einer Resttumorgröße  $\leq 1\text{cm}$  traten die Rezidive bevorzugt in den paraaortalen und peripheren Lymphknoten auf (Tabelle 6;  $p=0,000$ ).

## 6 Literaturverzeichnis

1. Petru E, Moifar F, Winter R, Tamussino K, Sehouli J. Maligne epitheliale Tumoren des Ovars. In: Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S, editors. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019. p. 103–22.
2. Rein D, Arnold N, Niederacher D. Ovarialkarzinom. Gynakologe [Internet]. 2006 Jun;39(6):420–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00129-006-1838-x>
3. Gätje R. Veränderungen und Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane. In: Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2nd ed. Stuttgart: Gätje, Regine Eberle, Christine Scholz, Christoph Lübke, Marion Solbach, Christine Muschel, Katharina Kissler, Stefan Siedentopf, Friederike Weißenbacher, Tobias Debus, Gerlinde Schuhmacher, Ina Lato, Krisztian Sänger, Nicole; 2015. p. 169–228.
4. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic Factors for Stage III Epithelial Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol [Internet]. 2007 Aug 20;25(24):3621–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704411>
5. Petru E, Idris T, Woltsche N, Haas J, Benedicic C, Heydar-Fadai M, et al. Predictive Factors for Postrecurrence Survival in Epithelial Ovarian Cancer-a Consecutive Series of 368 Patients and Review of the Literature. Ann Hematol Oncol [Internet]. 2018 Dec 31;5(8). Available from: <https://www.austinpublishinggroup.com/hematology/fulltext/hematology-v5-id1225.php>
6. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Kolberg H-C. Maligne epitheliale Ovarialtumoren. In: Friedrich M, Felberbaum R, Tauchert S, Diedrich K, editors. Manual Gynäkologische Onkologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005. p. 69–91.
7. Kikkawa F, Kawai M, Mizuno K, Ishikawa H, Kojima M, Maeda O, et al. Recurrence of Epithelial Ovarian Carcinoma after Clinical Remission. Gynecol Obstet Invest [Internet]. 1994;38:65–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7959332>
8. Meinhold-Heerlein I, Zeppernick F, Strauss A, Maass N, Hauptmann S. Die Heterogenität des Ovarialkarzinoms. Gynakologe [Internet]. 2011 Sep 1;44(9):708–

16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00129-011-2765-z>
9. Höhn AK, Einkenkel J, Wittekind C, Horn L-C. Neue FIGO-Klassifikation des Ovarial-, Tuben und primären Peritonealkarzinoms. *Pathologe* [Internet]. 2014 Jul 6;35(4):322–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00292-014-1908-0>
10. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Sep;23:x111–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419417535>
11. Hauptmann S, du Bois A, Meinhold-Herlein I, Pfisterer J, Avril S. Histologische Malignitätsgraduierung des Ovarialkarzinoms. *Pathologe* [Internet]. 2014 Sep 30;35(5):497–503. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00292-014-1948-5>
12. Dvoretzky PM, Richards KA, Angel C, Rabinowitz L, Stoler MH, Beecham JB, et al. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol* [Internet]. 1988 Jan;19(1):57–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335391>
13. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, Bensaid C, Medioni J, Le Frère Belda M-A, et al. Ovarian Cancer: Sites of Recurrence. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2013 Nov 1;23(9):1590–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172095>
14. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* [Internet]. 1950 Jan;3(1):74–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5405683>
15. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Rose TP, Sagae S. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* [Internet]. 1987 Oct 1;60(7):1561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3621129>
16. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2003 Mar;13(2):125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657111>
17. Paik ES, Lee Y-Y, Shim M, Choi HJ, Kim T-J, Choi CH, et al. Timing and patterns of recurrence in epithelial ovarian cancer patients with no gross residual disease after primary debulking surgery. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Dec;56(6):639–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27611447>
18. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study

comprising 545 patients. *Fertil Steril* [Internet]. 2015 Nov;104(5):1319–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.008>



