Ovarialkarzinom

Harald Meden

Ovarialkarzinom

Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis

Walter de Gruyter
Berlin · New York 1996

Priv.-Doz. Dr. med. Harald Meden
Universitäts-Frauenklinik Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Die Deutsche Bibliothek – CIP Einheitsaufnahme

Meden, Harald:
Ovarialkarzinom : aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis / Harald Meden. – Berlin ; New York : de Gruyter, 1996
ISBN 3-11-014956-7

© Copyright 1995 by Walter de Gruyter & Co., D-10785 Berlin
Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigung, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzudrucken. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.
Druck: Gerike GmbH, Berlin. – Buchbinderische Verarbeitung: Lüderitz & Bauer, Berlin.
Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin.
Printed in Germany

Herrn Prof. Dr. W. Kuhn zum 65. Geburtstag

Vorwort

Jede 70. Frau erkrankt im Verlaufe ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom. Maligne Tumore des Ovars sind zwar seltener als die der Zervix und des Endometriums, jedoch sterben mehr Frauen an den Folgen eines Ovarialkarzinoms als am Zervix- und Endometriumkarzinom zusammen. Die schlechte Prognose von Ovarialkarzinom-Patientinnen bedeutet gleichzeitig eine Herausforderung zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie. Durch zahlreiche wichtige Entwicklungen der jüngsten Vergangenheit ergeben sich neue Perspektiven, um die Situation der betroffenen Frauen zu verbessern: Die aktuelle Klassifikation der FIGO zur Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome ist umfassender geworden und basiert jetzt zusätzlich auf dem retroperitonealen Lymphknotenstatus. Die radikale operative Primärtherapie ist weitgehend etabliert, nachdem sich der am Ende der Erstoperation verbleibende Tumorrest als zentraler und beeinflußbarer Prognosefaktor herauskristallisiert hat. Elektive diagnostische Operationen nach Abschluß des postoperativen Chemotherapieplans („Second look") haben – außerhalb klinischer Studien – durch die hohe Qualität der serologischen und apparativen Diagnostik an Bedeutung verloren und bleiben auf ausgewählte Indikationen beschränkt, während der Wert der erneuten operativen Tumorreduktion in der Rezidivsituation bestätigt werden konnte.

Mit dem Zytostatikum Paclitaxel (Taxol®) sowie den Supportiva Tropisetron (Navoban®), Granisetron (Kevatril®), G-CSF (Neupogen®, Granocyte®), GM-CSF (Leucomax®), Erythropoetin (Erypo®) und Amifostin (Ethyol®) sind innerhalb relativ kurzer Zeit neue Substanzen in den Handel gekommen bzw. für onkologische Indikationen zugelassen. Diese Präparate bereichern die Palette der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für Ovarialkarzinom-Patientinnen. Um diese Substanzen gezielt und differenziert in Ergänzung zu den bisherigen Behandlungen einsetzen zu können, sind entsprechende Informationen erforderlich, zumal es sich z.T. um sehr kostenintensive Therapien handelt.

Die Lebensqualität von Ovarialkarzinom-Patientinnen läßt sich durch zahlreiche Maßnahmen sowohl in der Klinik als auch in der Praxis deutlich verbessern. Zu den konkreten Möglichkeiten gehört die Anwendung von Zytostatika mit niedrigem emetischen Potential, die Ausnutzung neuer Antiemetika, der Einsatz implantierbarer Venenkatheter-Systeme (Port), die ambulante Durchführung der Chemotherapie, die Anwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren und die psychologische Be-

treuung im Rahmen der Krankheitsbewältigung. Durch Ergebnisse der Onkogenforschung wurden zusätzliche Prognosefaktoren identifiziert und für die praktische Anwendung nutzbar gemacht, wodurch Risikopatientinnen besser erkannt und intensiver bzw. adäquater überwacht werden können.

Mit dem Konzept der Hochdosis-Chemotherapie, mit dem bereits erste Erfahrungen innerhalb von klinischen Studien existieren, eröffnet sich eine weitere Perspektive zur Verbesserung der bisher oft unbefriedigenden Behandlungsresultate. In weiteren klinischen Studien wird zur Zeit die Wirksamkeit neuer Substanzen geprüft.

Die Inhalte des vorliegenden Buches beschreiben – ergänzend zu den bisher vorliegenden Werken zum Thema – ausgewählte aktuelle Aspekte zur Diagnostik, Therapie und Prognose des Ovarialkarzinoms. Auf diese Weise soll die rasante jüngste Entwicklung in diesem Bereich transparenter werden. Das Gesundheitsstrukturgesetz (GSG) und seine Konsequenzen dürfen nicht dazu führen, daß Ovarialkarzinom-Patientinnen aus abrechnungstechnischen Gründen suboptimal versorgt werden (uns werden zunehmend Patientinnen zur alleinigen Rezeptausstellung zugewiesen, um die Kosten der Verordnung in der Praxis zu limitieren). Das Buch basiert auf einer Analyse und Zusammenstellung der aktuellen Literatur und enthält die neuesten Konsensus-Empfehlungen des amerikanischen Gesundheitsinstituts (National Institute of Health, NIH) zur Früherkennung, Behandlung und Nachsorge beim Ovarialkarzinom. Es richtet sich in erster Linie an klinisch tätige und niedergelassene Gynäkologen sowie an Allgemeinärzte und an alle Kollegen weiterer Fachdisziplinen, die Ovarialkarzinom-Patientinnen behandeln und betreuen.

Bei allen, die zur Fertigstellung des Manuskripts beigetragen haben, bedanke ich mich sehr herzlich. Ein besonderer Dank gilt meiner Frau für die Unterstützung der Idee zu diesem Buch und ihre Geduld während der Arbeiten hierzu. Den Mitarbeitern des Verlags Walter de Gruyter danke ich für die harmonische Zusammenarbeit, die eine schnelle und unkomplizierte Herausgabe des Buches ermöglichte.

Göttingen, im September 1995 *Harald Meden*

Mitarbeiterverzeichnis

Dr. med. Armin Conrad
Universitäts-Frauenklinik
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Dipl.-Biol. Dagmar Marx
Pathologisches Institut
Georg-August-Universität Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Dr. med. Oliver Meißner
Städtisches Klinikum Braunschweig
Frauenklinik Celler Straße
38114 Braunschweig

Dr. med. Inga Zerr
Neurologische Universitätsklinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen

Inhalt

1	**Klinische Besonderheiten des Ovarialkarzinoms**	**1**
1.1	Häufigkeit und Risikofaktoren	1
1.2	Histologische Klassifikation	4
1.3	Borderline-Tumore des Ovars	6
1.4	Extraovarielle Ovarialkarzinome	6
1.5	Diagnosestellung	7
1.5.1	Früherkennung durch sonographische Diagnostik	8
1.5.1.1	Transabdominale Sonographie	9
1.5.1.2	Transvaginale Sonographie	10
1.5.1.3	Morphologischer Index	10
1.5.1.4	Farbdoppler-Sonographie	11
1.5.1.5	Sonographische Untersuchung von Risikogruppen	11
1.5.1.6	Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bei belasteter Familienanamnese	13
1.5.1.7	Klinisch-praktische Aspekte	15
1.5.1.8	Perspektiven sonographischer Diagnostik	18
2	**Intraoperative Diagnostik und chirurgische Therapie**	**27**
2.1	Intraoperative Diagnostik	27
2.2	Chirurgische Primärtherapie	29
2.3	Lymphatische Metastasierung und Lymphonodektomie	33
2.3.1	Risiken und Komplikationen der Lymphonodektomie	37
2.4	Interventionslaparotomie	38
2.5	Second look-Operation	39
2.5.1	Tumorreduktion bei der Second look-Operation	43
2.5.2	Second look-Operation bei Patientinnen mit klinisch nachgewiesenem Tumor	43
2.5.3	Tumorreduktive Behandlung bei klinischer Komplettremission	44
2.5.4	Prognoseverbesserung durch Second look-Laparotomie?	45
2.5.5	Prognosefaktoren	45
2.6	Rezidivoperation	46

3 Chemotherapie ... 57

3.1 Wirksame Substanzen beim Ovarialkarzinom ... 57
3.1.1 Platinderivate ... 58
3.1.2 Taxane: Paclitaxel (Taxol®), Docetaxel (Taxotere®) ... 58
3.1.3 Alkylierende Substanzen ... 59
3.1.4 Anthrazykline ... 60
3.1.5 Altretamin (Hexamethylmelamin®) ... 60
3.2 Kombinierte Chemotherapie ... 61
3.2.1 Die Bedeutung der Anthrazykline ... 62
3.2.2 Cisplatin (z.B. Platiblastin®, Platinex®) und Carboplatin (z.B. Carboplat®) ... 62
3.2.3 Dosisintensivierung ... 63
3.3 Taxane: Studienresultate und klinische Bedeutung ... 64
3.3.1 Paclitaxel (Taxol®) ... 65
3.3.1.1 Vorklinische Studien ... 65
3.3.1.2 Phase I-Studien und Toxizität ... 66
3.3.1.3 Phase II-Studien ... 69
3.3.1.4 Paclitaxel (Taxol®) in Phase III-Studien ... 70
3.3.1.5 Polychemotherapie mit Paclitaxel (Taxol®) ... 72
3.3.1.6 Intraperitoneale Therapie mit Paclitaxel (Taxol®) ... 72
3.3.1.7 Infusionsdauer ... 72
3.3.1.8 Dosierung ... 73
3.3.2 Docetaxel (Taxotere®) ... 73
3.4 Chemotherapie in der Rezidivsituation ... 75
3.4.1 Platinsensitivität ... 75
3.4.2 Cisplatin oder Carboplatin ? ... 76
3.4.3 Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation ... 78
3.4.4 Paclitaxel (Taxol®) ... 79
3.4.5 Etoposid (Vepesid®) ... 80
3.4.6 Treosulfan (Ovastat®) ... 80
3.4.7 Gemcitabine (Gemzar®) ... 81
3.4.8 Andere Zytostatika ... 81
3.4.9 Hormontherapie ... 84
3.4.10 Neue Therapieansätze ... 84
3.4.11 Zusammenfassende Beurteilung ... 86
3.5 Klinisch-praktische Aspekte ... 86
3.5.1 Indikationsstellung im Einzelfall ... 89
3.5.2 Indikation zur Chemotherapie im Stadium I und II ... 89

3.5.3 Überwachung der Chemotherapie mit Hilfe des Tumormarkers CA 125 ... 90
3.5.4 Chemotherapie in der Rezidivsituation und bei Tumorprogession 91
3.5.5 Orale Chemotherapie ... 91
3.5.6 Intraperitoneale und intrapleurale Chemotherapie ... 93

4 Ovarialkarzinom im Stadium I ... 105

4.1 Klinische Problematik ... 105
4.2 Präoperative Untersuchungen ... 106
4.3 Operative Diagnostik und Therapie ... 108
4.4 Erfassung der onkologischen Risikosituation und adjuvante postoperative Therapie ... 110
4.5 Zusammenfassung ... 113

5 Strahlentherapie ... 117

5.1 Aktuelle Problematik ... 117
5.2 Techniken der Strahlentherapie ... 118
5.3 Kurative Strahlentherapie ... 119
5.4 Unerwünschte Wirkungen der abdominopelvinen Strahlentherapie ... 121
5.5 Indikationsstellung zur abdominopelvinen Strahlentherapie ... 122
5.6 Strahlentherapie im Vergleich zur Chemotherapie ... 123
5.7 Strahlentherapie nach Chemotherapie beim metastasierten Ovarialkarzinom ... 124
5.8 Palliative Strahlentherapie ... 125
5.9 Intraperitoneale Strahlentherapie mit ^{32}P ... 126

6 Supportivmaßnahmen ... 131

6.1 Antiemese ... 131
6.1.1 Verschiedene Formen des Erbrechens ... 131
6.1.1.1 Akutes Zytostatika-induziertes Erbrechen ... 132
6.1.1.2 Persistierendes (verzögertes) Erbrechen ... 132
6.1.1.3 Antezipatorisches (konditioniertes) Erbrechen ... 132
6.1.1.4 Nicht durch Chemotherapie induziertes Erbrechen ... 133

6.1.2 Einflußfaktoren für Übelkeit und Erbrechen ... 133
6.1.3 Individuelle Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen ... 134
6.1.4 Antiemetisch wirksame Medikamente ... 134
6.1.5 Ergebnisse von Antiemese-Studien und aktuelle Situation ... 135
6.1.6 Wirksamkeit von Ondansetron bei Chemotherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid ... 136
6.1.7 Verbesserung der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen durch kombinierte antiemetische Behandlung ... 143
6.2 Hämatopoetische Wachstumsfaktoren ... 145
6.2.1 G-CSF und GM-CSF ... 146
6.2.1.1 Wirkungen ... 146
6.2.1.2 Indikationen ... 147
6.2.1.3 Kontraindikationen ... 148
6.2.1.4 Zusammenfassende Beurteilung von G-CSF und GM-CSF ... 148
6.2.2 Erythropoietin (EPO, Erypo®) ... 148
6.2.3 Interleukin-3 (IL-3) ... 151
6.3 Amifostin (Ethyol®) ... 153
6.4 Implantierbare Port-Systeme ... 154
6.4.1 Komplikationen ... 157
6.5 Psychologische Betreuung und Lebensqualität ... 159

7 Tumormarkerdiagnostik beim Ovarialkarzinom ... 171

7.1 CA 125 ... 171
7.1.1 CA 125 und Tumorstadium ... 173
7.1.2 CA 125 und Histologie ... 174
7.1.3 CA 125 und Tumormasse ... 176
7.1.4 CA 125 und klinischer Verlauf ... 177
7.1.5 CA 125 und Second look-Operation ... 178
7.2 CA 72-4 ... 180
7.3 CEA ... 181
7.4 α-Fetoprotein ... 181
7.5 CASA ... 182
7.6 D-Dimer ... 182

8 Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms ... 189

8.1 Morphologische Prognosefaktoren ... 189

8.1.1 Histologischer Typ ... 189
8.1.2 Histologischer Differenzierungsgrad ... 190
8.1.3 Andere mögliche morphologische Prognosefaktoren ... 191
8.2 Klinische Prognoseparameter ... 192
8.2.1 Tumorstadium ... 192
8.2.2 Postoperativer Tumorrest ... 192
8.2.3 Aszites ... 193
8.2.4 Alter, Karnofsky-Index ... 193
8.2.5 Art der Chemotherapie ... 193
8.2.6 Tumorstatus bei der Second look-Operation ... 193
8.2.7 Tumormarker ... 193

9 Onkogene ... 199

9.1 Onkogene und Onkogenprodukte ... 199
9.2 Onkogen c-erbB-2: Ein neuer Prognosefaktor ... 200
9.2.1 Immunhistochemische Befunde der c-erbB-2-Onkogenüberexpression im Tumorgewebe bei primären Ovarialkarzinomen ... 203
9.3 Prognose der Patientinnen mit immunhistochemisch nachgewiesener c-erb-B-2- Onkogenüberexpression bei primären epithelialen Ovarialkarzinomen ... 204
9.3.1 Mediane Überlebenszeiten innerhalb der einzelnen histologischen Differenzierungsgrade ... 207
9.3.2 Mediane Überlebenszeiten innerhalb der verschiedenen histologischen Differenzierungsgrade im Tumorstadium III ... 208
9.3.3 Prognostische Bedeutung der c-erbB-2-Onkogenüberexpression bei malignen epithelialen Ovarialtumoren durch Regressionsanalysen (Cox proportional hazards multiple regression) ... 209
9.3.4 Methodenkritische Analyse ... 210
9.4 p185-Onkoproteinfragment im Serum ... 211
9.5 Zusammenfassung ... 212

10 Zusammenfassung und aktuelle Empfehlungen ... 219

10.1 Wie ist der aktuelle Stand zur Prävention und Früherkennung von Ovarialkarzinomen? ... 219
10.1.1 Risikofaktoren ... 219
10.1.2 Früherkennung des Ovarialkarzinoms ... 220

10.1.3 Empfehlungen zur Früherkennung ... 221
10.1.4 Protektive Faktoren und prophylaktische beidseitige Ovarektomie ... 223
10.2 Welche Therapie ist beim Ovarialkarzinomim Stadium I sinnvoll? ... 224
10.2.1 Diagnostisches Vorgehen bei Adnextumoren ... 224
10.2.2 Operative Therapie ... 225
10.2.3 Therapie epithelialer Ovarialkarzinome im Stadium I ... 225
10.2.4 Ovarialtumore vom Borderline-Typ ... 226
10.2.5 Keimzelltumore ... 227
10.2.6 Stromazelltumore ... 227
10.2.7 Besondere pathologische Befunde ... 228
10.3 Welche Therapie ist bei Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelialen Ovrialkarzinom adäquat? ... 228
10.3.1 Prognosefaktoren ... 229
10.3.2 Operative Diagnostik und Therapie ... 229
10.3.3 Chemotherapie ... 230
10.3.4 Strahlentherapie ... 231
10.4 Wie soll die Tumornachsorge nach Abschluß der Primärtherapie durchgeführt werden? ... 232
10.4.1 Behandlung in der Rezidivsituation ... 232
10.5 Welche Bereiche sind für die künftige klinische Forschung wichtig? ... 234
10.6 Schlußfolgerungen ... 235

Sachregister ... 239

1 Klinische Besonderheiten des Ovarialkarzinoms

1.1 Häufigkeit und Risikofaktoren

Das Ovarialkarzinom steht nach den Karzinomen der Mamma, der Lunge, des Kolons bzw. Rektums und des Uterus an 5. Stelle der Häufigkeit maligner Tumore der Frau. Die Jahresinzidenz wird sehr unterschiedlich angegeben. In einzelnen Entwicklungsländern und ländlichen Regionen Japans beträgt die Inzidenz 2–4/100.000 und liegt in einzelnen Ländern Europas bei 14–15/100.000 [35]. In Europa existiert ein Nord-Südgefälle mit der größten Häufigkeit in Skandinavien (13,9–15,3/100.000), gefolgt von England, Frankreich, der Schweiz und Deutschland (7,8–13,2/100.000). Die niedrigste Inzidenz in Europa findet sich im Mittelmeerraum (5,4–11,7/ 100.000).

Unter den weiblichen Genitalkarzinomen hat das Ovarialkarzinom die höchste Mortalität [62]. Jährlich sterben mehr Frauen an den Folgen eines Ovarialkarzinoms als Patientinnen mit Zervix- und Endometriumkarzinom zusammengenommen.

Bei einer von 70 Frauen entwickelt sich ein Ovarialkarzinom; 1% aller weiblichen Todesfälle sind auf das Ovarialkarzinom zurückzuführen [4]. Die Erkrankung manifestiert sich zumeist zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, daß gestörte endokrine Funktionen die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms begünstigen; Frauen mit Infertilitätsanamnese, Nulliparität und Frauen mit einer geringen Anzahl von Schwangerschaften haben ein erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [5, 14, 37, 49].

Inwieweit die Durchführung einer hormonellen Substitutionstherapie zur Behandlung klimakterischer Beschwerden die Entstehung eines Ovarialkarzinoms begünstigt, ist bisher unklar. In verschiedenen epidemiologischen Studien wurde die Frage eines Zusammenhangs zwischen einer Östrogenbehandlung und dem Ovarialkarzinomrisiko analysiert. Ein Teil dieser Untersuchungen ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko nach Hormonsubstitution, die übrigen Studien beschrieben als Resultat entweder ein erhöhtes oder ein erniedrigtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Eine soeben zu diesem Thema erschienene Veröffentlichung auf der Basis von 240.073 Frauen kommt zu dem Ergebnis, daß eine mehrjährige Östrogenmedikation die Entstehung eines Ovarialkarzinoms begünstigen kann [71]. Im Vergleich zu unbehandelten Frauen führte die Östrogenapplikation zu einer Risikoerhöhung (Risk ratio) um den Faktor 1,15. Dieses Risiko stieg mit der Einnahmedauer (6–10 Jahre: Relatives Risiko 1,4; ≥11 Jahre: Relatives Risiko 1,71). Einschränkend muß darauf hingewiesen werden, daß dieser Untersuchung – wie den meisten zu diesem Thema – die alleinige Östrogensubstitution zugrunde liegt. Im Gegensatz dazu wird heute zumeist eine aus Östrogenen und Gestagenen bestehende kombinierte Hormonsubstitution durchgeführt. Eine weitere Einschränkung bei der Interpretation dieser Studienresultate ist darin zu sehen, daß die meisten epidemiologischen Studien zu dieser Frage – im Vergleich zur heutigen Praxis – auf höheren Östrogendosierungen basieren.

Patientinnen mit Ovarialkarzinom scheinen einige epidemiologische Gemeinsamkeiten mit Mammakarzinompatientinnen zu haben: Frauen, die an einem Mammakarzinom erkranken, haben ein doppelt so hohes Risiko, ein Ovarialkarzinom zu entwickeln und Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkranken, haben ein 3–4fach erhöhtes Risiko gegenüber der Manifestation eines Mammakarzinoms.

Während die meisten Ovarialkarzinome sporadisch aufzutreten scheinen, besteht bei 5–10% der Erkrankten eine genetische Prädisposition. Darüber hinaus ist eine familiäre Häufung der Erkrankung beschrieben [14]. Durch neueste Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, daß die individuelle genetische Prädisposition, die familiäre Häufung und die Assoziation mit dem Auftreten von Mammakarzinomen auf Mutationen des Gens BRCA1 basieren [77]. Das Gen BRCA1 ist auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert.

Aktuellen Berechnungen zufolge liegt bei einer von 150 Frauen eine entsprechende genetische Prädisposition durch BRCA1-Mutationen vor [13]. Nach Untersuchungen von Goldgar et al. [31] besteht für Frauen mit BRCA1-Mutationen ein Risiko von 90%, bis zum Alter von 70 Jahren an einem Ovarial- oder Mammakarzinom zu erkranken. Bei der Analyse von Umweltfaktoren zeigte sich, daß Asbest- oder Talkum-Expositionen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind [14, 18, 50]. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms und ihre Gewichtung sind in Tab. 1.1 zusammengestellt.

Tab. 1.1: Risikofaktoren für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms und ihre Gewichtung [14]

Risikofaktor	Geschätztes relatives Risiko
In Nordamerika u. Nordeuropa lebende Frauen	2–5
Hoher sozio-ökonomischer Status	1,5–2
Nulligravidität	2–3
Infertilitäts-Anamnese	2–5
Frühe Menarche	1,5
Späte Menopause	1,5–2
Hysterektomie-Anamnese	0,5–0,7
Orale Antikonzeption	0,3–0,5
Perineale Talkexposition	1,5–2
Ovarialkarzinom i. d. Familienanamnese	3–4

80–90% aller Ovarialmalignome sind *epithelialer* Genese, die übrigen Ovarialtumore entwickeln sich aus Keimzellen oder Stromazellen. Epitheliale Ovarialmalignome entstehen in der mesothelialen Schicht der Gonadenserosa. Embryonal entwickelt sich das Ovar aus der Genitalleiste des verdickten Zölomepithels. Das Zölomepithel hat eine multipotente Differenzierungskapazität und kann sich zu serösem, muzinösem und endometrioidem Epithel entwickeln, was in der entsprechenden Histologie von Ovarialkarzinomen zum Ausdruck kommt [36].

Das Tumorwachstum *epithelialer* Ovarialmalignome ist durch eine rasche intraabdominale Metastasierung charakterisiert. Das Fehlen klinischer Frühsymptome der Erkrankung führt dazu, daß bei 75–80% der Patientinnen die Diagnose erst in den fortgeschrittenen Tumorstadien III und IV (FIGO) diagnostiziert wird [34, 63, 68].

Als apparative Methode zur Diagnostik des Ovarialkarzinoms in Ergänzung zur klinischen Untersuchung hat die Sonographie – insbesondere in Form der Vaginalsonographie – innerhalb der letzten Jahre eine besondere Bedeutung erlangt [6, 16, 59, 60].

Die intraabdominale Metastasierung erfolgt in erster Linie per continuitatem, lymphatisch und durch Desquamierung von Zellen der Tumoroberfläche [66], woraus sich klinisch die in den meisten Fällen zu beobachtende disseminierte intraabdominale Tumoraussaat erklärt.

Prädilektionsstellen der intraabdominalen Metastasierung sind die parakolischen Gruben, das Omentum majus, die Leberserosa sowie das Diaphragma. Die Tumorausdehnung in die Lymphbahnen des Diaphragmas führt zu einer Obstruktion der Drainagewege der intraperitonealen Zirkulation und sekundär zu Aszites. Bei Patientinnen, die intraoperativ den Tumorstadien I oder II zugeordnet werden und bei denen das Omentum majus makroskopisch unauffällig erscheint, muß in 3–11% der Fälle mit Mikrometastasen gerechnet werden [26, 63]; Steinberg und Mitarbeiter [75] berichten über einen Anteil von 22% nachgewiesener Mikrometastasen bei makroskopisch unauffälligem Omentum majus. Bei der Hälfte dieser Patientinnen war die Netzmetastasierung die einzige nachgewiesene Tumorausbreitung, die zur Klassifizierung in das Stadium III führte.

Bei mehr als 10% der Fälle, die intraoperativ den Tumorstadien I und II zugeordnet werden, ergibt die histologische Begutachtung der *retroperitonealen* Lymphknoten eine Metastasierung [64]. Die frühzeitige retroperitoneale Metastasierung der ansonsten weitgehend auf die Peritonealhöhle begrenzten Erkrankung wurde bei der Novellierung der Tumorstadieneinteilung gesondert berücksichtigt: Eine Metastasierung der retroperitonealen oder inguinalen Lymphknoten führt – unabhängig vom Ausmaß der intraabdominalen Metastasierung – zur Klassifikation in das Stadium IIIc. Eigene Untersuchungen zu dieser Fragestellung zeigten im vermeintlichen Stadium I in 11% und im vermeintlichen Stadium II in 12% eine histologisch objektivierte retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung [55].

Eine hämatogene Fernmetastasierung, beispielsweise in Lungenparenchym, Skelett oder Zentralnervensystem, ist ausgesprochen selten und kann differentialdiagnostisch auf ein Malignom anderer Genese hinweisen. Kumar u. Mitarbeiter [47] berichteten über 4 Patientinnen mit Knochenmetastasen aus einer Serie von 103 Ovarialkarzinom-Patientinnen.

1.2 Histologische Klassifikation

Die Einteilung maligner Ovarialtumore in verschiedene Kategorien basiert auf einer Klassifikation von Serov et al. [74] und wird sowohl von der *World Health Organisation (WHO)* und der *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* akzeptiert. Diese weltweit verbreitete Klassifikation ist in Tab. 1.2 dargestellt.

Tab. 1.2: Histologische Klassifizierung der epithelialen Ovarialtumore [74]

A. Seröse Tumore
- 1. Benigne
  - a) Zystadenom und papilläres Zystadenom
  - b) Oberflächenpapillom
  - c) Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 2. Karzinom niedrigen Malignitätsgrades (Borderline-Typ)
  - a) Zystadenom und papilläres Zystadenom
  - b) Oberflächenpapillom
  - c) Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 3. Karzinom
  - a) Adenokarzinom, papilläres (Zyst-)adenokarzinom
  - b) Oberflächen-papilläres Karzinom
  - c) Malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom

B. Muzinöse Tumore
- 1. Benigne
  - a) Zystadenom
  - b) Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 2. Karzinom niedrigen Malignitätsgrades (Borderline-Typ)
  - a) Zystadenom
  - b) Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 3. Karzinom
  - a) Adenokarzinom und Zystadenokarzinom
  - b) Malignes Adenofibrom und malignes Zystadenofibrom

C. Endometrioide Tumore
- 1. Benigne
  - a) Adenom und Zystadenom
  - b) Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 2. Karzinom niedrigen Malignitätsgrades (Borderline-Typ)
  - a) Adenom und Zystadenom
  - b) Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 3. Maligne
  - a) Karzinom
    - (I) Adenokarzinom
    - (II) Adenoakanthom
    - (III) Malignes Adenofibrom und malignes Zystadenofibrom
  - b) Endometrioides Stromasarkom
  - c) Mesodermaler (Müllerscher) Mischtumor, homolog und heterolog

D. Hellzellige (mesonephroide) Tumore
- 1. Benigne: Adenofibrom
- 2. Karzinom niedrigen Malignitätsgrades (Borderline-Typ)
- 3. Karzinom und Adenokarzinom

E. Brenner-Tumore
- 1. Benigne
- 2. Proliferierend (Borderline-Typ)
- 3. Maligne

F. Gemischte epitheliale Tumore
- 1. Benigne
- 2. Borderline-Typ
- 3. Maligne

G. Undifferenzierte Karzinome

H. Unklassifizierte epitheliale Tumore

1.3 Borderline-Tumore des Ovars

Epitheliale Ovarialtumore lassen sich hinsichtlich ihrer Dignität als benigne und maligne (invasive) Tumore klassifizieren. Darüber hinaus gibt es nicht-invasiv wachsende Karzinome (Carcinomas of low malignant potential, LMP-Tumore), auch Borderline-Tumore genannt (Tumors of borderline malignancy). Die Morphologie von Borderline-Tumoren ist charakterisiert durch neoplastische epitheliale Zellen, erhöhte mitotische Aktivität, papilläre Formationen, vielschichtige Zellagerung und hohe Differenzierung. Es findet sich jedoch *keine* Stromainvasion.

Borderline-Tumore zeigen eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit und metastasieren nur selten. Die 5-Jahres-Überlebensraten bei Patientinnen mit serösen und muzinösen Borderline-Tumoren liegen zwischen 74–98% [58], wobei zu berücksichtigen ist, daß Borderline-Tumore sehr oft falsch definiert sind. In der Analyse von Bjorkholm et al. [9] ergab sich für Borderline-Tumore eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 91%. Im Vergleich dazu betrugen die 5-Jahres- und 10- Jahres-Überlebensraten bei Patientinnen mit invasiven epithelialen Karzinomen 34 bzw. 29%. Eine besondere Problematik bei der morphologischen Beurteilung von Borderline-Tumoren besteht in dem Risiko, daß jenseits der angefertigten histologischen Schnitte unerkannte invasive Tumoranteile existieren bzw. ein invasives Wachstum in den mikroskopierten Präparaten übersehen wird.

Daher ist es von zentraler Bedeutung, Patientinnen mit Borderline-Tumoren *sicher* zu identifizieren und sie hinsichtlich der Therapieplanung bzw. der Analyse von Therapieresultaten und Überlebensraten von Patientinnen mit invasiven Ovarialkarzinomen abzugrenzen. Bisher existiert kein einheitliches Therapiekonzept für die Behandlung von Borderline-Tumoren. Innerhalb der Stadien I und II genügt wahrscheinlich die alleinige operative Therapie. In den Stadien III und IV wird z.T. eine Therapie wie bei invasiven Ovarialkarzinomen empfohlen, da ca. 10–15% der Patientinnen innerhalb von 5–10 Jahren an den Folgen ihrer Erkrankung sterben.

1.4 Extraovarielle Ovarialkarzinome

Beim extraovariellen Ovarialkarzinom (Extraovarian serous carcinoma, Peritoneal serous papillary carcinoma, PSPC) handelt es sich um eine Variante des Ovarialkarzinoms [32]. Das extraovarielle Ovarialkarzinom des Peritoneums ist durch ma-

kroskopisch unauffällige Ovarien, histologisch meist seröse Karzinomstrukturen im Kleinen Becken und ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit oft ausgeprägter Peritonealkarzinose charakterisiert. Die intraoperative Schnellschnittdiagnose und auch die definitive Histologie der Ovarien ergibt keinen Hinweis auf ein Ovarialkarzinom, während die peritonealen Tumore histologisch einem serösen – gelegentlich mit Psammomkörperchen assoziierten – Ovarialkarzinom entsprechen.

Die Therapie des extraovariellen Ovarialkarzinoms entspricht der des ovariellen Ovarialkarzinoms mit maximaler Tumorreduktion und anschließender platinhaltiger Chemotherapie. Die Prognose ist sehr ungünstig [2, 21, 29, 31, 43, 51, 53, 69].

1.5 Diagnosestellung

Klinisch gibt es keine *spezifischen* Symptome des Ovarialkarzinoms, insbesondere nicht innerhalb der Stadien I und II. Wenn sich Symptome manifestieren, liegt meist ein Ovarialkarzinom im Stadium III und IV vor. Uncharakteristische Symptome wie Übelkeit, Verdauungsbeschwerden und Unterleibsbeschwerden können auf die Erkrankung hinweisen, werden aber zumeist weder von der Patientin noch vom Arzt als Zeichen eines Ovarialkarzinoms gewertet.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die Erkrankung bei 75% der Patientinnen nicht mehr auf das Ovar beschränkt, und in 60% der Fälle liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen jenseits des Kleinen Beckens vor [27]. Sall und Stone [72] beschrieben als klinische Symptome der Patientinnen mit Ovarialkarzinom bei 37% Abdominalbeschwerden oder Schmerzen. 35% der Frauen wiesen eine Zunahme des Leibesumfanges oder tastbare Tumore auf, während bei 15% der Patientinnen atypische vaginale Blutungen bestanden, in 10% gastrointestinale Symptome und in 1,5% Symptome der ableitenden Harnwege.

Wegen der anatomischen Lage der Ovarien und ihrer nur geringen ligamentären Fixierung werden klinische Symptome in der Regel erst bei sehr großen Tumormassen hervorgerufen. Bei allen Frauen mit pelvinen oder abdominalen Symptomen – insbesondere bei peri- und postmenopausalen Frauen – sollte daher in jedem Fall ergänzend zur körperlichen Untersuchung ein gynäkologischer Status erhoben werden, bevor apparative Methoden (Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie) und serologische Spezialuntersuchungen (z.B. Tumormarkerdiagnostik) eingesetzt werden.

Die Palpation eines Adnextumors vor der Menarche oder nach der Menopause ist hochsuspekt für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms, da funktionelle Ovarialzysten üblicherweise innerhalb dieser Altersgruppe nicht auftreten. Nach Barber und Grabner [3] hat das Ovar in der reproduktiven Lebensphase der Frau eine Größe von etwa *3,5 x 2,0 x 1,5 cm*, in der Postmenopause dagegen *2,0 x 1,0 x 0,5 cm* oder weniger. Daher ist die Palpation eines Ovars bei einer postmenopausalen Patientin Ausdruck einer Organvergrößerung und muß diagnostisch weiterverfolgt werden.

Ovarialtumore bei Frauen in der reproduktiven Lebensphase sind meist gutartig; es handelt sich in erster Linie um funktionelle Zysten (Follikelzysten oder Corpus luteum-Zysten), die sich zumeist nach 1–3 Menstruationszyklen zurückbilden. Diese Regression kann möglicherweise durch orale Kontrazeptiva beschleunigt werden.

Die *transvaginale* und *abdominale Sonographie* ist eine wichtige Ergänzung zur klinischen Untersuchung und trägt zur Differenzierung intraabdominaler Befunde hinsichtlich ihrer Lokalisation und Organzugehörigkeit bei [6, 59, 60].

Die *Computertomographie* ist ebenfalls ein wichtiges ergänzendes Untersuchungsverfahren, insbesondere zur Erfassung von Leber- und Lungenmetastasen sowie retroperitonealen Lymphknotenvergrößerungen. Die Darstellung von intraabdominalen Tumoren mit einem Durchmesser von <2 cm ist mit Hilfe der Computertomographie nur in begrenztem Maße möglich [54]. Als Ausgangssituation für die weitere Verlaufsbeobachtung ist nach eigenen Erfahrungen die Durchführung einer *postoperativen* Computertomographie hilfreich.

1.5.1 Früherkennung durch sonographische Diagnostik

Durch die sonographische Untersuchung der Ovarien ist es möglich, frühzeitig morphologische Veränderungen darzustellen, die im Rahmen der Karzinomentstehung auftreten. Damit eröffnet sich eine Perspektive zur Früherkennung der Erkrankung. Ziel dieses Ansatzes ist es, die Diagnose zu einem so frühen Zeitpunkt zu stellen, daß daraus eine kurative Chance für die betroffene Patientin resultiert [25, 44, 59, 60]. Die stadiendifferenzierten Überlebensraten von Ovarialkarzinom-Patientinnen entsprechen denen von Mammakarzinom-Patientinnen, so daß bei frühzeitiger Diagnosestellung mit einer Verbesserung der Überlebenszeiten bzw. Heilungsraten zu rechnen ist [10].

Will man die Morbidität und Mortalität der Erkrankung durch sonographische Reihenuntersuchungen reduzieren, so ist es erforderlich, mit dieser Technik asympto-

matische Patientinnen bereits im Tumorstadium I zu entdecken und nicht erst im Stadium IIIa vor der typischen klinischen Manifestation im Stadium IIIc. Wenn nur 10% der im Stadium III diagnostizierten Patientinnen durch frühzeitige Entdeckung im Stadium I diagnostiziert würden, ergäben sich daraus insgesamt größere Überlebensvorteile als durch die Einführung von Cisplatin oder Taxol [40].

Um den aktuellen Stand der sonographischen Diagnostik einschließlich der Dopplersonographie zur Früherkennung von Ovarialkarzinomen zu beleuchten, werden nachfolgend die Untersuchungsergebnisse von prospektiven Studien unter besonderer Berücksichtigung der Prognoseverbesserung dargestellt. Hierbei sind prospektive Reihenuntersuchungen bei asymptomatischen Frauen von besonderer Bedeutung.

1.5.1.1 Transabdominale Sonographie

Die erste prospektive Studie zur sonographischen Früherkennung von Ovarialkarzinomen auf der Basis von Reihenuntersuchungen wurde 1986 von Bhan und Campbell [6, 17] veröffentlicht. Bei der transabdominalen sonographischen Untersuchung von 5.479 asymptomatischen Frauen ergaben sich in 326 Fällen (5,9%) auffällige Adnexbefunde mit Persistenz bei einer Kontrolluntersuchung. Bei der operativen Diagnostik durch Laparotomie wurde in 5 Fällen ein Ovarialkarzinom im Stadium I (davon 3 Borderline-Tumore) diagnostiziert; in 4 weiteren Fällen lag ein metastatischer Befall der Ovarien bei anderen Primärtumoren vor. Bei 255 Frauen handelte es sich um benigne zystische oder solide Befunde und bei 62 laparotomierten Frauen hatte sich der zuvor diagnostizierte Befund spontan zurückgebildet.

Die Sensitivität der transabdominalen Sonographie betrug in dieser Untersuchung 100%, nachdem sich bei der Verlaufsbeobachtung nach Ablauf eines Jahres kein weiteres Ovarialkarzinom fand. Die Spezifität lag bei 97,7% und der positiv prädiktive Wert 1,5%. 67 Operationen waren notwendig, um eine Patientin im Stadium I zu finden.

Die hohe Rate falsch-positiver Befunde der transabdominalen Sonographie, die große Anzahl von Frauen, die aufgrund der Resultate der Reihenuntersuchungen einem operativen Eingriff – mit den damit verbundenen Risiken und Kosten – zugeführt wurden und die technischen Fortschritte der transvaginalen Sonographie führten zur Aufgabe der transabdominalen Sonographie als Instrument für Reihenuntersuchungen zur Früherkennung von Ovarialkarzinomen.

1.5.1.2 Transvaginale Sonographie

Im Vergleich zur transabdominalen Sonographie liegen die Vorteile der transvaginalen Untersuchungstechnik in einer besseren Darstellbarkeit der Ovarien (unabhängig vom Habitus der Patientin) sowie in einer größeren Akzeptanz durch die Patientin. Ferner ist die Untersuchung mit der transvaginalen Technik im Vergleich zur transabdominalen Methode zeitlich und finanziell ökonomischer [40].

DePriest et al. [22] veröffentlichten sonographische Untersuchungsergebnisse, die bei 3.220 asymptomatischen postmenopausalen Frauen erhoben wurden. In 44 Fällen (1,4%) konnten morphologisch auffällige Ovarien entdeckt werden, von denen lediglich 16 bei der (nachfolgenden) Palpationsuntersuchung auffielen. Die operative Diagnostik ergab bei 2 Frauen ein Ovarialkarzinom im Stadium I und bei einer Frau ein Ovarialkarzinom im Stadium IIIb, während es sich in 41 Fällen um benigne Befunde des Ovars handelte. Die Sensitivität der transvaginalen Sonographie lag in dieser Untersuchung bei 100%, die Spezifität bei 98,7% und der positiv prädiktive Wert bei 6,8%. Die Wahrscheinlichkeit, bei der Operation ein Ovarialkarzinom im Stadium I zu finden lag bei 1:22, die Wahrscheinlichkeit über alle Tumorstadien bei 1:15.

1.5.1.3 Morphologischer Index

Um die diagnostische Aussagekraft der transvaginalen Sonographie zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Ovarialtumoren zu erhöhen, haben verschiedene Untersucher morphologische Indexsysteme entwickelt [12, 15, 23]. Mit diesem Konzept werden die bei der transvaginalen Sonographie erhobenen Befunde (z.B. Volumen des Ovars, Wandstruktur, papilläre Strukturen usw.) gewichtet, um eine sicherere Aussage zur Dignität von Ovarialtumoren treffen zu können. Bisher existiert kein allgemein akzeptierter einheitlicher Morphologie-Index.

Wegweisend für einen einheitlichen Morphologie-Index könnten die von Granberg und Mitarb. [33] veröffentlichten Ergebnisse einer retrospektiven Analyse auf der Basis von mehr als 1.000 Präparaten sein. Die Autoren analysierten die intraoperativ vorgefundenen makroskopischen Veränderungen und verglichen diese Resultate mit der präoperativen Dignitätsbeurteilung. Dabei war die Darstellbarkeit papillärer Strukturen am häufigsten mit der Diagnose eines Ovarialkarzinoms assoziiert, während die Größe einfacher Zysten oder die Septumstärke nicht mit der Dignität assoziiert war. Sassone et al. [73] beschrieben ein Konzept der sonographischen Charakterisierung von Adnexbefunden zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen