

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Albertinen-Krankenhauses

Leitender Arzt: Prof. Dr. M. H. Carstensen

**„Die Bedeutung der Koloskopie im Rahmen der
präoperativen Diagnostik von Adnextumoren“**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von

Kinana Hamoudeh
aus Damaskus (Syrien)

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 22.09.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende Prof. Dr. M. Carstensen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter Prof. Dr. A. de Weerth

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter Prof. Dr. F. Jänicke

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Untersuchungsziel und Fragestellung.....	6
3	Theoretische Grundlagen	7
3.1	Das Ovarialkarzinom.....	7
3.1.1	Epidemiologie	7
3.1.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	9
3.1.3	Stadieneinteilung	9
3.1.4	Histologische Klassifikation.....	11
3.1.5	Diagnostik	13
3.1.5.1	Anamnese:.....	13
3.1.5.2	Gynäkologische Untersuchung	14
3.1.5.3	Tumormarker CA-125	14
3.1.5.4	Transvaginale und abdominale Sonographie.....	15
3.1.5.5	CT/ MRT	16
3.1.5.6	Koloskopie	16
3.1.6	Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.....	18
3.1.6.1	Die operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIB-IV).....	18
3.1.6.2	Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB-IV	19
3.2	Tubenkarzinom	20
4	Patientinnen und Methodik	21
4.1	Patientinnenkollektiv	21
4.2	Präoperative Diagnostik.....	22
4.2.1	Koloskopie	23
4.2.1.1	Vorbereitung der Patientinnen	23
4.2.1.1.1	Aufklärungsgespräch	23
4.2.1.1.2	Reinigung des Dickdarms	24
4.2.1.1.3	Prämedikation	24
4.2.1.2	Technische Ausstattung der Koloskopie	25
4.2.1.3	Dokumentation der Koloskopie	25
4.2.1.4	Histopathologische Untersuchung	26
4.2.2	Operative Therapie	26
4.2.2.1	Radikal inoperable Fälle.....	27
4.3	Methodisches Vorgehen und statistische Auswertung	28
5	Ergebnisse	30
5.1	Adnextumoren.....	30

5.2	Lebensalter	30
5.3	Postoperative Tumorstadien	31
5.4	Koloskopiebefunde.....	32
5.4.1	Darminfiltration.....	32
5.4.2	Stenose.....	33
5.4.3	Kompression, Fixation oder Adhäsion des Darms	34
5.4.4	Adenome.....	36
5.4.5	Kolorektales Karzinom	37
5.4.6	Komplikationen der Koloskopie und Darmreinigung.....	40
5.5	Darmteilresektion	41
5.6	Darmbefall ohne Darmresektion	41
6	Diskussion.....	42
6.1	Lebensalter	42
6.2	Tumorstadium	42
6.3	Darminfiltration.....	42
6.4	Darmbefall ohne koloskopisch diagnostizierbare Infiltration.....	43
6.5	Stenose.....	43
6.6	Kompression, Fixation oder Adhäsion des Darmes	43
6.7	Adenome.....	44
6.8	Kolorektales Karzinom	44
6.9	Komplikationsrate der Koloskopie	46
7	Schlussfolgerungen und klinische Hinweise	47
8	Zusammenfassung	49
9	Literaturverzeichnis.....	51
10	Anhang	64
11	Danksagung:.....	71
12	Lebenslauf.....	72
13	Eidesstattliche Versicherung.....	74

1 Einleitung

Das Ovarialkarzinom ist die siebthäufigste Malignomerkrankung der Frau. Bei den Todesursachen steht es an fünfter Stelle und ist damit in Relation zur Anzahl der Erkrankten die häufigste gynäkologische Krebstodesursache [Gerber et al. 2006].

Viele Onkologen bezeichnen das Ovarialkarzinom als Problemkarzinom mit großen klinischen Anforderungen. Einerseits weist das Ovarialkarzinom als okkultes Karzinom in der Regel lange Zeit keine Symptome auf, so dass 70 bis 75 Prozent dieser Tumoren erst im fortgeschrittenen Stadium mit Tumorbefall außerhalb des Beckens (FIGO III und IV) diagnostiziert werden. Andererseits fehlen Screeningverfahren mit ausreichender Sensitivität und Spezifität [Beel et al. 1998]

Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren ist klinisch oft nicht möglich. Sind funktionelle Zysten ausgeschlossen, muss jeder Ovarialtumor als potenziell maligne betrachtet werden. Ein operativer Eingriff ist zur weiteren Klärung notwendig. Jeder dritte bis vierte diagnostizierte Ovarialtumor ist bösartig.

Bei Vorliegen eines Ovarialkarzinoms ist das Ziel der Operation die vollständige Entfernung aller Tumoranteile (Debulking).

Auch tumorbefallene Anteile des Darms müssen in vielen Fällen entfernt werden. Bei einigen dieser Fälle bedeutet dieses die Anlage eines Anus Praeter. Um die Operationstrategie besser zu planen und um die Patientin auf eine eventuelle Darmresektion vorzubereiten, führt man in einigen Zentren präoperativ eine Koloskopie durch.

Ein weiteres Argument für die präoperative Koloskopie ist, dass Ovarialkarzinome vermehrt mit kolorektalem Karzinome auftreten

(Lynch-Typ-II-Syndrom) [NIH 1994, Marra et al.1995]. Diese Fälle sind erst durch die präoperative Koloskopie identifizierbar.

Darüber hinaus können durch die Koloskopie Patientinnen gefunden werden, bei denen ein in die Ovarien metastasiertes oder infiltriertes Kolonkarzinom vorliegt.

2 Untersuchungsziel und Fragestellung

Das Ziel dieser Studie ist die kritische Untersuchung des Stellenwertes der Koloskopie in der präoperativen Diagnostik von Adnexbefunden und in der Planung des Operationsmanagements.

Es soll folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Wie häufig findet sich ein Tumoreinbruch in der Darmwand bei Adnexkarzinom-Patientinnen?
2. Wie häufig ist eine Darmresektion bei Adnexkarzinom-Patientinnen erforderlich, obwohl es endoskopisch keine Zeichen für einen Tumoreinbruch gibt?
3. Lässt sich die Notwendigkeit einer Kolonresektion aus der Endoskopie vorhersagen?
4. Wie oft tritt eine Änderung der Operationsstrategie bei Adnexkarzinom-Patientinnen durch die Koloskopieergebnisse ein?
5. Wie häufig findet sich eine Stenose im Kolon bei Adnexkarzinom-patientinnen, die eine koloskopische Passage unmöglich macht?
6. Wie häufig finden sich bei Adnexkarzinom-Patientinnen prämaligne Veränderungen im Kolon (Adenome)?
7. Wie hoch ist die Komplikationsrate bei der präoperativen Koloskopie?

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Das Ovarialkarzinom

3.1.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland nach Angaben des Robert Koch Institutes (RKI) etwa 9.660 Frauen am Ovarialkarzinom. Das macht 4,7% aller bösartigen Tumoren der Frau aus. Somit beträgt die Inzidenz 23 Neuerkrankungen pro 100 000 Frauen pro Jahr [Kaufmann et al. 2006]

Diese Häufigkeit hat sich über die letzten 20 bis 30 Jahre kaum geändert, die Sterblichkeitsrate hat sich leicht verbessert.

Die Sterblichkeit am Ovarialkarzinom beträgt nahezu 5.500 Fälle pro Jahr (5,6% aller Krebssterbefälle) [RKI], somit beträgt die Gesamtmortalitätsrate etwa 14.5 Todesfällen pro 100.000 pro Jahr [Kaufmann et al. 2006].

75% der Ovarialkarzinom-Patientinnen sterben an den Folgen dieser Erkrankung.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Ovarialkarzinom liegt derzeit etwa bei 47% [RKI].

Ovarialkarzinome treten in jedem Lebensalter auf. Etwa 10% aller Ovarialkarzinome treten bei Frauen unter 45 Jahren auf [RKI]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, nimmt jedoch bis zum 60. Lebensjahr kontinuierlich zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 67 und 68 Jahren.

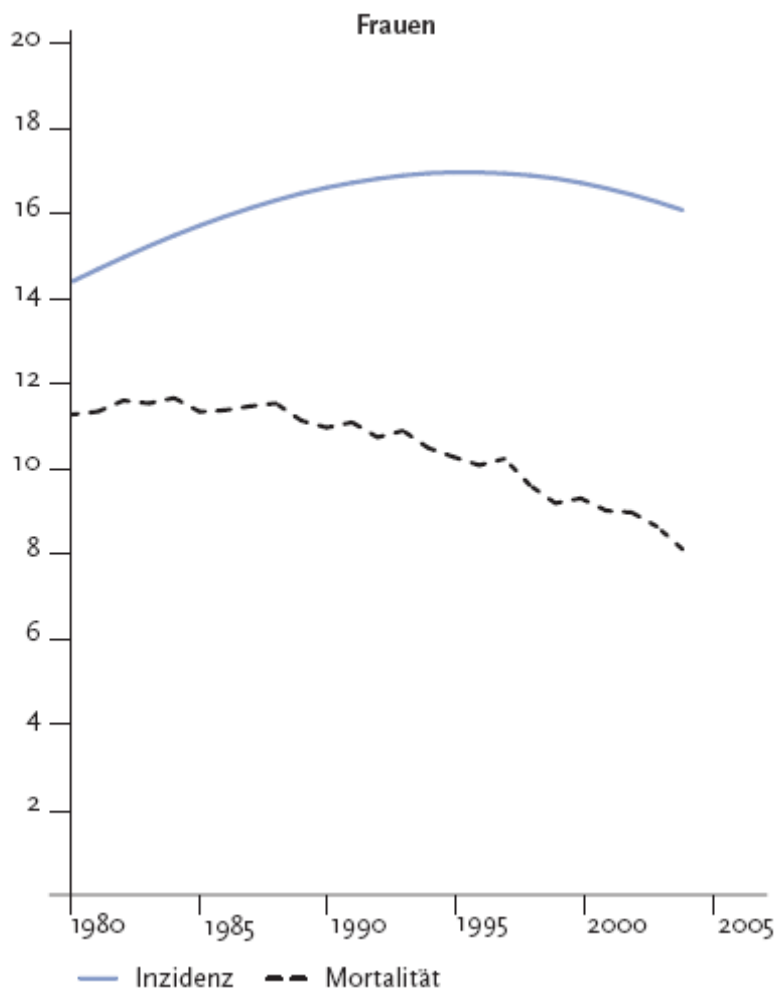


Abbildung1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland 1980 – 2004,
 ICD-10 C56 Fälle pro 100.000 (Europastandard) RKI

3.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie des Ovarialkarzinoms ist unbekannt.

Als Risikofaktoren gelten:

- ein hohes Lebensalter
- eine lange reproduktive Phase mit ovulatorischen Zyklen (frühe Menarche bzw. späte Menopause [Franceschi et al. 1991])
- Nulliparität [Hartge et al. 1994; Whittemore et al. 1992; Hankinson et al. 1995]
- Familiäre Veranlagung: ca. 5% der Fälle scheinen genetisch bedingt zu sein, wobei eine Mutation der beiden Tumorsuppressorgene BRCA-1 und BRCA-2 das Risiko für ein Ovarialkarzinom aber auch für ein Mammakarzinom erhöht [Boyd 2001; Eeles 2000; Jacobs et al. 1996; Narod et al. 2001].
- Hormonsubstitution >10 Jahre

3.1.3 Stadieneinteilung

Eine genaue Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome erfolgt erst anhand des intraoperativen Situs und histologischer Befunde. Bei Fehlen einer makroskopisch offensichtlichen intraabdominellen Streuung erfolgen im Rahmen der Staging-Operation:

- zytodiagnostische Untersuchung der abdominellen Spülflüssigkeit bzw. des Aszites
- histologische Untersuchung des unauffällig erscheinenden Netzes
- Peritonealbiopsien, Biopsien vom Blasenperitoneum, Douglas-Peritoneum, Lig. Sacrouterinum, Peritoneum der parakolischen Rinnen. Ferner zytologische Abstriche oder Biopsien von Diaphragma.

TNM	FIGO	Befundssituation
T1	I	Karzinom auf die Ovarien begrenzt
	IA	Einseitig; kein Aszites, kein Tumor auf der Oberfläche, Kapsel intakt
	IB	Beidseitig; kein Aszites, kein Tumor auf der Oberfläche, Kapsel intakt
	IC	Tumor auf der Oberfläche eines Ovars/beider Ovarien oder Kapselruptur oder mit malignen Zellen im Aszites oder der Peritonealspülung
T2	II	Karzinom eines oder beider Ovarien mit Ausdehnung im kleinen Becken
	IIA	Ausdehnung/Metastasen auf Uterus und/oder Tube(n)
	IIB	Ausdehnung auf andere Gewebe im kleinen Becken
	IIC	Wie Stadium IIA oder IIB mit malignen Zellen im Aszites oder der Peritonealspülung
T3	III	Karzinom mit intraperitonealer (auch nur histologisch nachweisbarer) Metastasierung außerhalb des kleinen Beckens und/oder retroperitonealen oder inguinalen Lymphknotenmetastasen, Leberkapselmetastasen
	IIIA	Tumor makroskopisch auf das kleine Becken begrenzt ohne retroperitoneale Knoten, aber mit mikroskopischen Peritonealmetastasen
	IIIB	Karzinom eines oder beider Ovarien mit Peritonealmetastasen ≤ 2 cm, keine retroperitonealen Knoten
	IIIC	Peritonealmetastasen > 2 cm im Durchmesser und/oder retroperitoneale oder inguinale Knoten
M1	IV	Karzinom eines oder beider Ovarien mit Fernmetastasen, bei Pleuraergüssen nur bei positivem Tumorzellnachweis, Leberparenchymmetastasen

Tabelle 1: Die Stadieneinteilung des Ovarialkarzinom nach den Richtlinien des TNM-Systems der UICC (Union internationale contra cancrum) und der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique ,franz. für "Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde")

3.1.4 Histologische Klassifikation

Dem histologischen Aufbau des Ovars entsprechend, werden die Ovarialtumoren von der WHO und FIGO in folgende Gruppen unterteilt: epitheliale Ovarialtumoren, Stromatumoren (Keimstrangtumoren), Keimzelltumoren [Blümke 1995].

Bis zu 90% aller malignen Ovarialtumoren sind epitheliale Tumoren. Sie werden entsprechend der WHO-Klassifikation in folgende histogenetische Gruppen unterteilt [Scully.u. Sobin 1999; Scully et al. 1998]:

1. Seröse Karzinome
2. Muzinöse Karzinome
3. Endometrioide Karzinome
4. Klarzellige Karzinome (mesonephroide)
5. Transitionalzellige Karzinome, Brenner Tumore
6. Plattenepithelkarzinome
7. Epitheliale Mischtumore
8. Undifferenzierte Karzinome

Histogenese	Gesamtanteil	Anteil an malignen Tumoren	Alter (Jahre)
Epitheliale Ovarialtumoren Serös Zystadenome muzinös Endometrioid Klarzellig Brennertumor Nicht klassifizierbar	60 - 70% 50% 10% 10% 5% 2%	90% 40-75%	50
Keimstrangtumoren Granulosazelltumoren Thekazelltumoren Sertoli-Leydig-Zelltumoren Androblastome	5 - 10%	3 - 12%	Alle Altersklassen
Keimzelltumoren Teratom Dysgerminom Chorionepitheliom	10 - 20%	2%	0 - 25

Tabelle 2: Histologische Formen der Ovarialtumoren [Böcker et al. 2004; Kirschbaum u. Münstedt 2005; pecorelli et al. 2001]

3.1.5 Diagnostik

Es gibt bislang keine effektive Maßnahme zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms. Frühzeitig entdeckte Ovarialkarzinome sind immer noch ein Zufallsbefund. 75% der Ovarialkarzinome haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Organgrenze schon überschritten (FIGO III oder IV). Jeder Verdacht auf ein Ovarialkarzinom muss operativ bzw. histologisch geklärt werden. Um die operative Planung optimieren zu können, werden verschiedene diagnostische Verfahren eingesetzt.

3.1.5.1 Anamnese:

Symptome bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen treten leider erst spät auf und sind unspezifisch. Insbesondere die frühen Stadien der Erkrankung verlaufen unauffällig.

Folgende Symptome können auftreten:

- Unterleibbeschwerden
- Kreuzschmerzen
- Zunahme des Bauchumfanges
- Gewichtszunahme oder -abnahme
- Vaginale Blutungsanomalien
- Akutes Abdomen (Stieldrehung, Darmstenose)
- Miktionsstörung
- Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Obstipation / Durchfall, Völlegefühl, Defäkationsschmerz, Blut im Stuhl)
- Aszites

Familienanamnese: Familienangehörige mit Ovarial-, Mamma-, oder Kolonkarzinom.

3.1.5.2 Gynäkologische Untersuchung

Die gynäkologische Untersuchung kann beim Ovarialkarzinom pathologische Befunde des inneren Genitale erbringen, ist jedoch insbesondere in der Frühdiagnostik der vaginalen Sonographie deutlich unterlegen.

Bei der bimanuellen gynäkologischen Untersuchung muss auf folgendes geachtet werden: Tastbarer Tumor, Tumorgroße, Konsistenz (weich, prall, derb), doppelseitiger Befund, Verwachsung mit der Umgebung, Knotenbildung im Douglasraum.

3.1.5.3 Tumormarker CA-125

Aufgrund der schwachen Sensitivität und Spezifität ist CA-125 nicht zur Früherkennung geeignet. Serielle Bestimmungen von CA-125 eignen sich ausschließlich zum Therapiemonitoring [Rustin et al. 1996; Therasse et al. 2000].

Der Tumormarker CA-125 kann bei zahlreichen benignen Erkrankungen erhöht sein. Beispielsweise bei:

- einer (akuten) Adnexitis
- einer Endometriose
- endometroid bedingten Zysten
- entzündlichen Beckenerkrankungen.

Beim primären Ovarialkarzinom beträgt die diagnostische Sensitivität 82-96% (Entscheidungswert 35 U/ml) und 74-78% (Entscheidungswert 65 U/ml).

Die Spezifität (Entscheidungswert 65 U/ml) beträgt 99% gegenüber Normalpersonen, 83% gegenüber entzündlichen Adnexerkrankungen und 92% gegenüber benignen Ovarialtumoren [Lothar 2005].

Nur 50% der Ovarialkarzinom-Patientinnen zeigen in den frühen Stadien erhöhte Werte [Jacques 2000].

40-50% der muzinösen Ovarialkarzinome zeigen keine erhöhten Werte.

Ein postoperativ persistierender hoher Wert von CA-125 korreliert mit dem Tumorrest und geht bei Anstieg häufig einer klinischen Tumorprogression voraus [Vergote et al. 1987, Avarez et al.1987, Lavin et al.1987, van de Burg et al.1990, Bridgewater et al.1999]

3.1.5.4 Transvaginale und abdominale Sonographie

Die transvaginale Sonographie gilt als Goldstandard in der Primärdiagnostik von Ovarialtumoren. Die Sensitivität liegt zwischen 80 und 100%, die Spezifität zwischen 94 und 99% [De Priest et al. 1994, Menon et al. 2000, van Nagell et al. 2000, Marchetti et al. 2002].

Die Sonographie als Untersuchungsmethode hat die Nachteile, dass sie abhängig vom Gerät und dem Untersucher ist.

Malignitätskriterien:

1. Außenbegrenzung unscharf, unregelmäßig konfiguriert
2. Echokomplexe inhomogene (echoleere, -reiche, -dichte) Anteile oder solides Reflexmuster des Tumors.
3. Solide und papilläre Strukturen innerhalb des Tumors.
4. Septen unterschiedlicher Dicke.
5. Aszites im Douglas.

Die Oberbauchsonographie wird eingesetzt, um intraperitoneale und parenchymatöse Filiae (Leber, Milz, Pankreas), LK, größere peritoneale Tumore, Darminfiltration, Ascites und Pleuraergüsse zu diagnostizieren.

3.1.5.5 CT/ MRT

Beide Untersuchungsmethoden werden im klinischen Alltag nicht zur Primärdiagnostik von Ovarialkarzinomen eingesetzt, sondern, wenn überhaupt, zur Einschätzung der Ausbreitung des Krankheitsprozesses [Lorenzen 1996]. Der Einsatz hängt von der Erfahrung des erstdiagnostizierenden Arztes, der Infrastruktur und der Kompetenz der behandelnden Klinik ab.

In der CT können Tumoren mit einer Größe ab 1-2 cm nachgewiesen werden [Tempany 1998].

„CT und MRT hatten unzureichende Sicherheit geboten mit einer Sensitivität/Spezifität von 47%/87% (CT) bzw. einer Genauigkeit von 35% (für MRT) bei Tumoren unter 2 cm.“ [Mohnike u. Hör 2006]

Eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe konzipierte eine prospektive Studie zur Untersuchung der Treffsicherheit der MRT mit Gadopentat-Dimeglumin bei der Vorhersage des Tumorbefalls. Die Sensitivität für die Beschreibung eines möglichen Darmbefalls lag bei 80% (95%-KI: 64-91%) und die Spezifität bei 64,7% (95%-KI: 38-86%) [Sehouli et al. 2006].

3.1.5.6 Koloskopie

Die Koloskopie wird in einigen Zentren routinemäßig, in anderen nur bei Verdacht auf Darminfiltration durchgeführt.

Die Fragestellung nach der Wertigkeit der Koloskopie bei der Diagnostik von Ovarialkarzinomen wurde in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien waren widersprüchlich.

Die Studie von R. J. Gornall und R. Talbot (Großbritannien) beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob die flexible Sigmoidoskopie bei Ovarialkarzinom-Patientinnen das Erfordernis einer kolorektalen Chirurgie prognostizieren kann. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Sigmoidoskopie ein praktikables

Verfahren ist, das keine signifikante Morbidität bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom verursacht. In der Auswertung von pelvinen Tumoren können primäre kolorektale Befunde und Obstruktionen herausgefiltert werden. Die flexible Sigmoidoskopie identifiziert die Mehrheit der Fälle, welche einer kolorektalen Chirurgie bedürfen [Gornall et al.1999].

E. Petru et al vom Department of Obstetrics and Gynecology der Universität von Graz (Österreich) gingen der Fragestellung nach, ob eine endoskopische Untersuchung des Darms die Notwendigkeit eines kolorektalen chirurgischen Eingriffes bei Patientinnen mit Adnextumoren vorhersagen kann. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die präoperative Koloskopie keine exakte Prognose einer Kolonresektion bei Patientinnen mit Verdacht auf Adnextumor liefern kann. Vorher bestehende gastrointestinale Beschwerden, klinische Untersuchungen mit Verdacht auf Malignität und ein Wert von CA125 > 1000 U/ml zeigten hingegen einen deutlichen Zusammenhang mit einer erforderlichen Darmresektion [Petru et al. 2003].

D. Ravizza et al vom European Institute of Oncology in Mailand (Italien) untersuchten, ob die Koloskopie eine adäquate Untersuchungsmethode im präoperativen Staging von Ovarialkarzinom-Patientinnen ist. Im Ergebnis stellten sie fest, dass die Koloskopie einen signifikanten Teil der Ovarialkarzinom-Patientinnen nicht erkennt, bei denen eine Kolonresektion notwendig ist. Eine gesteigerte Prävalenz von Adenomen in der betrachteten Population von Ovarialkarzinom-Patientinnen war nicht vermerkt [Ravizza et al. 2005].

3.1.6 Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Die Therapie von fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen besteht aus zwei Säulen: der operativen Therapie und der Chemotherapie. Eine unzureichende Durchführung einer der beiden Therapiesäulen wird nicht durch die andere ersetzt.

3.1.6.1 Die operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (FIGO IIB-IV)

Zahlreiche Studien zeigten, dass der postoperative Tumorrest der wichtigste Prognosefaktor für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom ist. Daher ist das Ziel der Operation eine maximale Tumorreduktion („Debulking“). [Eisenkop et al. 1993, 1998, 2000, Hoskins et al/1993,1994 Kikkawa et al/1994, Lichtenegger et al/1998, Parazzini et al/1999, Bristow et al/2002 Jänicke 1999]. Wenn eine komplette Tumorentfernung nicht erreichbar ist, muss eine Reduktion des Tumors auf einen Durchmesser von deutlich <1cm angestrebt werden.

Bei Verdacht auf Ovarialkarzinom ist eine Laparotomie mittels Längsschnitt durchzuführen, die bei Bedarf bis zum Processus Xiphoideus verlängert werden kann.

Eine Bestätigung der Diagnose erfolgt durch eine histopathologische Schnellschnittuntersuchung.

Die Primäroperation ist als “Staging-Laparotomie“ durchzuführen. Sie beinhaltet eine sorgfältige systematische Exploration des Abdomens (kleines Becken, Kolonrahmen, parakolische Rinnen, Dünn- und Dickdarm mit dem jeweiligen Mesenterium, Leberoberfläche, Zwerchfellkuppen, Milz sowie pelvine und paraaortale Lymphknotenstationen), Entnahme von Aszites bzw. Peritoneallavage und -biopsien sowie zytologische subdiaphragmatische Abstrichproben.

Das Ausmaß des Eingriffes bedarf einer sorgfältigen Indikationsstellung, weil die Komplikationsrate und die Mortalität mit Zunahme der Radikalität des Eingriffes steigen [Kuhn et al. 1998, Schneider et al. 2002]

Die operative Therapie besteht aus [angelehnt an die Empfehlung der AGO-Ovar/ 2007]:

- Totale Hysterektomie
- Adnexektomie beidseits mit hoher Resektion der Ovarialgefäßbündel
- Infragastrische Omentektomie
- Darmteilresektion (bei infiltrierten Darmanteilen)
- Appendektomie bei makroskopischem Befall sowie bei muzinösen Ovarialkarzinomen oder intraoperativ unklarer Histologie
- Entfernung des tumorbefallenen (parietalen) Peritoneums einschließlich des Zwerchfellperitoneums
- Bei kompletter Tumorresektion: systemische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bis zur Vena renalis

3.1.6.2 Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO IIB-IV

Das Ovarialkarzinom gilt als sehr chemotherapiesensibel mit einer Ansprechrate von 80%.

Standard ist die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel über 6 Zyklen [McGuire et al. 1996].

Die beste Datenlage im Hinblick auf Wirkung, Nebenwirkung und Applikationsform existiert für den Einsatz von Paclitaxel (175mg/m² Körperoberfläche über 3 Stunden i.v.) und Carboplatin (AUC 5)[Du Bois et al.2005].

Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel hat die gleiche tumorspezifische Wirkung wie Cisplatin [McGuire et al. 1996; Lück;Neijt et al. 2000; Ozols et al 2003], wird aber, wegen seiner günstigeren Nebenwirkungen, heute bevorzugt

(geringere Neuro- und Nephrotoxizität, bessere Verträglichkeit im Hinblick auf Nausea, Emesis). Außerdem ist die Lebensqualität unter Carboplatin deutlich besser [Greimel et al. 2006].

Die Therapie besteht aus 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen und kann ambulant durchgeführt werden.

Eine Prämedikation vor einer Paclitaxeltherapie ist zur Verminderung von möglichen allergischen Reaktionen erforderlich:

1. Dexamethason 20 mg i.v. 30 min vor der Therapie
2. H1- und H2-Blocker z.B. Clemastin (Tavegil) 2 mg i.v. und Ranitidin 50 mg i.v. 30 min vor der Therapie

Die Addition weiterer Zytostatika zu Carboplatin und Paclitaxel hat bisher keine Effektivitätsverbesserung gezeigt. Ebenso zeigt die Verlängerung der Therapie über 6 Zyklen und die Dosiseskalation keine Verbesserung [Kristensen et al. 2004; Placido et al. 2004; Bookman 2006; Du Bois et al. 2006; Pfisterer et al. 2006].

Da sich diese Arbeit nicht mit Rezidivpatientinnen befasst hat, wird die Rezidivtherapie hier nicht erwähnt.

3.2 Tubenkarzinom

Die Inzidenz des Tubenkarzinoms beträgt 0,3/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Der häufigste histologische Typ ist das serös-papilläre Karzinom gefolgt vom endometroiden Karzinom.

Die Stadieneinteilung sowie die operative und zytostatische Therapie entsprechen denen des Ovarialkarzinoms.

4 Patientinnen und Methodik

4.1 Patientinnenkollektiv

Diese Studie ist eine retrospektive Studie. Sie umfasst sowohl die Ovarialkarzinom- als auch die Tubenkarzinom-Patientinnen unter dem Begriff Adnexkarzinom, da nach neuen Erkenntnissen der größte Anteil der serösen Karzinome eher im Eileiter als im Ovar entsteht. Der distale Abschnitt des Eileiters scheint der Hauptursprungspunkt für Vorgängerläsionen zu sein [Callahan et al. 2008].

Die Studie umfasst mit Ausnahme der Rezidivfälle, alle Patientinnen mit Verdacht auf Adnexkarzinom welche in der Gynäkologischen Abteilung des Albertinen-Krankenhauses Hamburg (Chefarzt Prof. Dr. M. H. Carstensen) zwischen 2002 und 2006 behandelt wurden.

Das Alter der Patientinnen, die endgültige Diagnose oder das Tumorstadium wurden nicht bei der Auswahl der Patientinnen für die Studie berücksichtigt. Die Gesamtzahl der Patientinnen betrug 101.

Der Verdacht beruhte auf Tastbefund, sonographischem Befund, erhöhtem CA125, CT- oder MRT-Befund. Dokumentiert wurden Laborparameter (Hb, Leukozyten, Thrombozyten, BSG, CRP, CEA), das postoperative Staging und der histologische Typ des Tumors. Diese Befunde und Parameter wurden erhoben, um eine eventuelle Abhängigkeit mit der Darminfiltration des Tumors abzuklären.

Bei allen Patientinnen wurde präoperativ eine Koloskopie durchgeführt. Die Untersuchung wurde, bis auf wenige Ausnahmen, in der II. medizinischen Abteilung des Albertinen-Krankenhauses (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Lock) durchgeführt. Alle Patientinnen wurden laparoskopiert bzw. laparotomiert und entsprechend dem Tumorstadium operiert. Tumorbefallene Darmanteile wurden, soweit es die Prognose verbesserte und der Allgemeinzustand der Patientin zuließ, reseziert.

Die Ergebnisse des operativen Vorgehens (Darmteilresektion ja/ nein) wurden mit den aus der Koloskopie resultierenden Ergebnissen verglichen. Dadurch konnte der Stellenwert der Koloskopie in der präoperativen Diagnostik von Adnexbefunden und in der Planung des Operationsmanagements kritisch bestimmt werden.

4.2 Präoperative Diagnostik

Die gynäkologische und die transvaginale Ultraschalluntersuchung wurden von erfahrenen Fachärzten der gynäkologischen Abteilung des Albertinen-Krankenhauses durchgeführt.

Nur bei bestimmten Fragestellungen erfolgte eine Abdomensonographie, eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie.

Es wurden das Routinelabor (Serumparameter, Blutbild, Gerinnung), Kreatinin und Tumormarker (CA 125, CEA) bestimmt.

Grundsätzlich wurde bei allen Patientinnen ein EKG aufgezeichnet und analysiert. Zur präoperativen Vorbereitung gehörte stets eine Röntgenuntersuchung des Thorax zur Abklärung eines Pleuraergusses. Eine Zystoskopie zur Abklärung von Blasenbeteiligung wurde obligat durchgeführt.

Multimorbide und sehr alte Patientinnen sind präoperativ internistisch und anästhesiologisch konsiliarisch untersucht worden, um die Möglichkeit der Durchführung der operativen Therapie abzuklären. Abhängig von der erwarteten Ausbreitung und des Tumorbefalls bestimmter Organe, wurden die Patientinnen in der chirurgischen bzw. urologischen Abteilung vorgestellt und eine interdisziplinäre Operation geplant.

Ein wichtiger Teil der präoperativen Vorbereitung war das Aufklärungsgespräch mit der Patientin und evtl. ihren Angehörigen. Zu den erwähnten Risiken gehörten eine erhöhte Komplikationsrate, ein unsicheres Ausmaß des Eingriffes

und seine mögliche Ausweitung, z.B. Darmteilresektion mit der Anlage eines künstlichen Darmausgangs, eine Blasenteilresektion und weiteres.

Eine diagnostische Laparoskopie wurde bei Patientinnen mit geringem Verdacht auf ein Ovarialkarzinom durchgeführt.

Dieses war bei 30 Patientinnen der Fall. Bei 10 davon wurde aufgrund von pathologischen Fällen oder aufgrund von Verwachsungen anschließend oder zum späteren Zeitpunkt laparotomiert.

4.2.1 Koloskopie

Die Koloskopie wurde zur Vermeidung einer zweimaligen Reinigung des Dickdarms bei den untersuchten Patientinnen einen Tag vor der Operation von sehr erfahrenen Endoskopikern durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte in der Regel ohne Kenntnis eines anderen Testergebnisses (CT, MRT, etc.).

4.2.1.1 Vorbereitung der Patientinnen

4.2.1.1.1 Aufklärungsgespräch

Das Aufklärungsgespräch wurde immer von Ärzten durchgeführt. Die Patientin wurde über Risiken und Komplikationen der Koloskopie ausführlich informiert. Blutgerinnungshemmende Medikamente wurden bei medizinisch vertretbaren Fällen abgesetzt. Bei Diabetikern wurde die Dosis des Insulins angepasst. Es wurde darüber hinaus auf die mögliche Einschränkung der Wirksamkeit einiger Medikamente durch die Darmreinigungsmaßnahmen hingewiesen.

4.2.1.1.2 Reinigung des Dickdarms

Bereits einige Tage vor der Koloskopie sollte die Patientin ballaststoffreiche Nahrungsmittel (z.B. Vollkornbrot, Trauben, Haut und Schale von Obst und Gemüse) meiden. Am Vortag der Untersuchung durfte die Patientin normal frühstücken. Mittags wurde eine legierte Brühe angeboten. Bis zur Untersuchung sollte die Patientin nichts mehr essen. Klare, helle Flüssigkeiten waren jedoch während der gesamten Vorbereitungszeit in beliebiger Menge erlaubt.

Es wurde folgendes Reinigungsverfahren angewandt:

Orthograde, perorale Darmspülung (Salinische Lavage): Moviprep® 2 Liter Spüllösung. Am späteren Nachmittag des Vorbereitungstages sollte die Patientin 1 Liter der Spüllösung innerhalb von 1-2 Stunden sowie mindestens einen weiteren Liter klare Flüssigkeit trinken. Am Untersuchungstag sollte sie erneut 1 Liter Spüllösung sowie ca. 0,5 Liter klare Flüssigkeit trinken.

4.2.1.1.3 Prämedikation

Es wurde individuell und gemeinsam mit der Patientin über die Gabe oder den Verzicht von Sedativa entschieden. In der Regel kamen folgende Wirkstoffe in Frage:

- Midazolam (Dormicum): gehört zu den kurzwirksamen Benzodiazepinen und wird i.v. injiziert. Dosierung 2,5mg
- Propofol (Disoprivan): ist ein kurzwirksames Injektionsnarkotikum und wird fraktioniert gegeben.
- Butylscopolamin (Buscopan): ist ein Parasympatholytikum und wird i.v., je nach Bedarf, 20 /40mg injiziert.

Die Patientinnen wurden pulsoxymetrisch überwacht. Sie bekamen 2 bis 6 Liter Sauerstoff-Insufflation über eine Nasensonde.

Patientinnen mit erhöhtem Endokarditisrisiko bekamen vor der Koloskopie eine antibiotische Prophylaxe nach Empfehlung der American Heart Association von 1997.

Die Untersuchung begann immer in Linksseitenlage. Im Laufe der Untersuchung wurde die Patientin, je nach Bedarf, umgelagert.

4.2.1.2 Technische Ausstattung der Koloskopie

Die Koloskopien wurden mit Videoendoskopen der Firma Olympus (Prozessoren und Lichtquellen der 160er Serie) durchgeführt. Die Dokumentation erfolgte mit dem Dokumentationssystem Clinic Win Data (Firma E&L).

Die Polypenabtragung erfolgt durch die unten genannten Methoden:

- Polypenknospen wurden mit Biopsiezangen abgetragen.
- Größere Polypen wurden durch Schlingen-Abtragung entfernt (Endocut mit Erbotom der Firma Erbe).
- Die Abtragung von breitbasigen Polypen erfolgte durch Schlingenabtragung nach Unterspritzung mit Adrenalin (1:10000, bis maximal 10 ml), und Kochsalz.

4.2.1.3 Dokumentation der Koloskopie

Zu jedem Fall erfolgte eine sorgfältige Befunddokumentation. Auffällige Befunde wurden photodokumentiert und vom Endoskopiker beurteilt, der eine vorläufige Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose stellte. Suspekte Herde wurden biopsiert und mit Clips markiert, um sie radiologisch durch eine Abdomenübersichtsaufnahme genau lokalisieren zu können. Die entfernteste Punkt (i.d.R. das Coecum oder term. Ileum) wurde photodokumentiert. Bei Verengung des Darms wurde die Stenose näher

beschrieben und mit einem Clips markiert. Ebenso wurden Kompression, Adhäsion und Fixation des Darms befundet.

Alle abtragungsfähigen Polypen des Kollektivs wurden polypektomiert, und es wurde deren Häufigkeit und Lokalisation dokumentiert.

4.2.1.4 Histopathologische Untersuchung

Die entnommenen Proben und Polypen wurden in Formalinlösung eingelegt und unverzüglich histopathologisch untersucht. Diese Untersuchung erfolgte in dem Institut für Pathologie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. Guido Sauter).

Auf das Ergebnis der Histologie wurde nicht gewartet, da die Patientinnen am nächsten Tag operiert wurden.

4.2.2 Operative Therapie

Die Eröffnung der Bauchdecke erfolgte immer mittels medianen Längsschnitts von der Symphyse und je nach Bedarf kranial bis zum Processus Xiphoideus. Grundlage für das weitere Vorgehen war ausnahmslos eine sorgfältige und systematische Inspektion und Palpation des gesamten Unter-, Mittel-, und Oberbauches. Eine Aszites- bzw. Spülzytologie wurde entnommen.

Die histopathologische Schnellschnittuntersuchung erfolgte in der Regel im Schnellschnittlabor im Zentraloperationsaal, so dass das Ergebnis dem Operateur sofort zur Verfügung stand.

Nach der Diagnosesicherung des Karzinoms wurde, abhängig vom Alter und dem Allgemeinzustand der Patientin entschieden, in welchem Ausmaß der Eingriff durchzuführen war. Dann wurde stadiengerecht nach den Leitlinien operiert.

Die Infrastruktur des Albertinnen-Krankenhauses ermöglicht eine Einbeziehung und Zusammenarbeit mit Chirurgen bzw. Urologen bei ausgedehntem Tumorbefall (z.B. Darm- und/oder Blasenbefall).

Eine makroskopische Tumorfreiheit war nicht immer erreichbar. In diesen Fällen wurde der belassene Tumorrest in drei Grade eingeteilt und im Operationsbericht beschrieben:

- R0-Resektion: entspricht einer makroskopischen Tumorfreiheit.
- R1-Resektion: entspricht Resttumorherden < 2cm
- R2-Resektion: entspricht Resttumorherden >2cm

Operateure: Die Operationen wurden vom Chefarzt Prof. Dr. Carstensen bzw. von seinen erfahrenen Oberärzten durchgeführt.

Histopathologische Untersuchung: Die histopathologische Begutachtung erfolgte in der Gemeinschaftspraxis für Pathologie durch Prof. Dr. Th. Löning, der als Experte in der Gynäkopathologie gilt.

4.2.2.1 Radikal inoperable Fälle

Als inoperabel galt ein Tumor, bei dem das operative Vorgehen nicht zur Prognoseverbesserung führte und keine Vorteile für die Patientin mit sich brachte.

Inoperable Fälle lagen vor bei:

1. Ausgedehntem metastatischem Befall der Mesenterialwurzel.
2. Vorhandensein von nicht resezierbaren Tumoranteilen im Oberbauch (Leber, Zwerchfell, etc.)
3. ausgedehnter intra- und retroperitonealer Metastasierung, so dass selbst bei Darmteilresektion und Entfernung von Blasenanteilen keine nennenswerte Tumorreduktion erreichbar gewesen wäre. Hier war immer die Durchgängigkeit des Intestinaltraktes zu prüfen, welche in solchen Fällen der entscheidende Faktor für eine Darmteilresektion war.

4.3 Methodisches Vorgehen und statistische Auswertung

Die Basis für die Untersuchung bildete ein Erhebungsbogen. Dieser gliederte sich in die Bereiche:

- Patientendaten
- Anamnese
- Klinische Untersuchungsergebnisse
- Histologische Befunde

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Patientenakten hinsichtlich der relevanten Fragestellungen analysiert. Hierzu zählten alle sowohl extern durchgeführten (z.B. CT), als auch die internen Untersuchungen. Alle relevanten Informationen (im Sinne der Fragestellung) konnten aus den Patientenakten entnommen werden.

Die erhobenen Informationen wurden statistisch ausgewertet. Innerhalb dieser retrospektiven Studie fanden deskriptive Verfahren Einsatz, wobei folgende statistischen Kennzahlen verwendet wurden:

- Absolute Häufigkeiten
- Relative Häufigkeiten
- Bedingt relative Häufigkeiten
- Häufigkeitsverteilungen (Streuungswerte)
- Sensitivität:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

-

- Spezifität:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

- Negativer Vorhersagewert (NPV)

$$\text{NPV} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

-

- Positiver Vorhersagewert (PPV)

$$\text{PPV} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

Die Adenomhäufigkeit im Darm wurde bei den Adnexkarzinom-Patientinnen mit einem anderen Kollektiv (aus unserem Patientenkollektiv: Patientinnen die weder ein Adnexkarzinom noch ein kolorektales Karzinom haben) verglichen.

5 Ergebnisse

5.1 Adnextumoren

Insgesamt wurden 101 Patientinnen untersucht. 37 Patientinnen hatten ein Adnexkarzinom (36,6%). In 32 Fällen handelte es sich um ein Ovarialkarzinom und in fünf Fällen um ein Tubenkarzinom. Bei weiteren 29 Patientinnen (28,7%) war die Diagnose ein gutartiger Ovarialtumor, und neun Patientinnen (8,9%) hatten einen Borderline Tumor.

Klassifikation	Anzahl	Berechnung	Prozent
Gesamtzahl der Fälle	101		
Adnexkarzinom	37	37 / 101	36,6%
Gutartiger Ovarialtumor	29	29 / 101	28,7%
Borderline	9	9 / 101	8,9%

Tabelle 3: Häufigkeit der Adnextumoren in dieser Studie

5.2 Lebensalter

Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrug zum Zeitpunkt der Operation bzw. Diagnosestellung 65,8. Die jüngste Patientin war 36,9, die älteste 85,4 Jahre alt.

Die Standardabweichung betrug 12,8.

In dieser Studie trat bei fünf Patientinnen ein Tubenkarzinom auf. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen betrug 74,8 Jahre. Die jüngste Patientin

war 66,4 Jahre alt, während das Alter der ältesten Patientin bei 84,3 Jahren lag. Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Operation bzw. der Diagnosestellung.

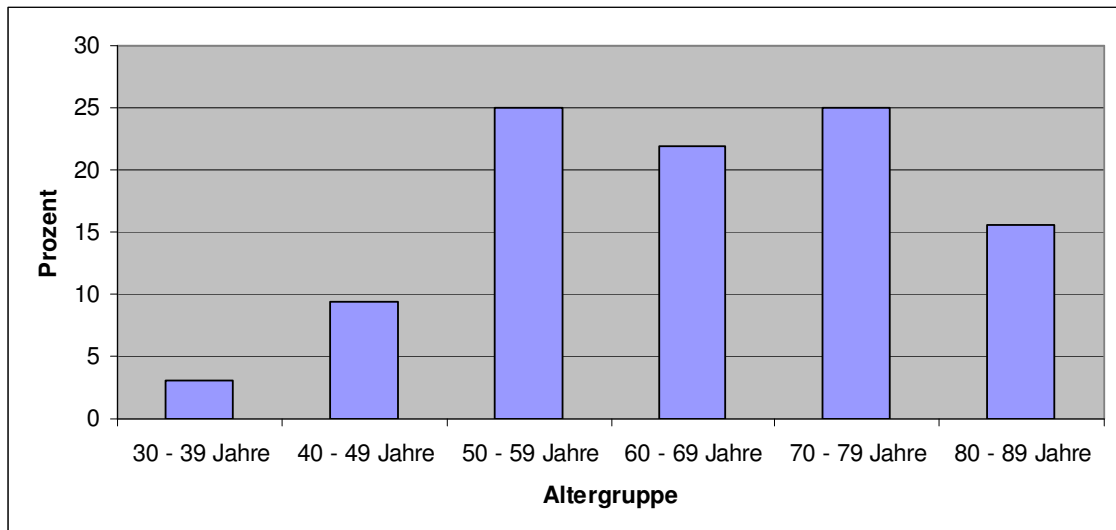


Abbildung2: Das Durchschnittsalter der Adnexkarzinom-Patientinnen in dieser Studie

5.3 Postoperative Tumorstadien

In dieser Studie befanden sich 9 Patientinnen (24,3%) in den frühen Adnexkarzinom-Stadien FIGO I–IIA. In den fortgeschrittenen Adnexkarzinom-Stadien FIGO IIB–IV befanden sich 28 Patientinnen (75,7%).

Postop. Stadieneinteilung	Anzahl	Prozent
FIGO I A	4	10,8
FIGO I C	3	8,1
FIGO II A	2	5,4
FIGO II B	2	5,4
FIGO III	1	2,7
FIGO III A	4	10,8
FIGO III B	1	2,7
FIGO III C	16	43,2
FIGO IV	4	10,8
Gesamtergebnis	37	100,0

Tabelle 4: Häufigkeit der verschiedenen Tumorstadien der Adnexkarzinom-Fälle in dieser Studie

5.4 Koloskopiebefunde

5.4.1 Darminfiltration

In einem einzigen Fall konnte durch das makroskopische Bild während der Koloskopie ein einwachsender zirkulärer Tumor im Sigma diagnostiziert werden. Der Darm war teilstenotisiert und passierbar. Es handelte sich hier um ein extraovarielles Ovarialkarzinom im Stadium FIGO IIIC mit Darmbefall. Eine Sigmateilresektion war erforderlich.

In diesem Fall waren der linke Adnexe schon vor 44 Jahren und der rechte vor 24 Jahren, von dem Zeitpunkt der Diagnosestellung an gerechnet, reseziert.

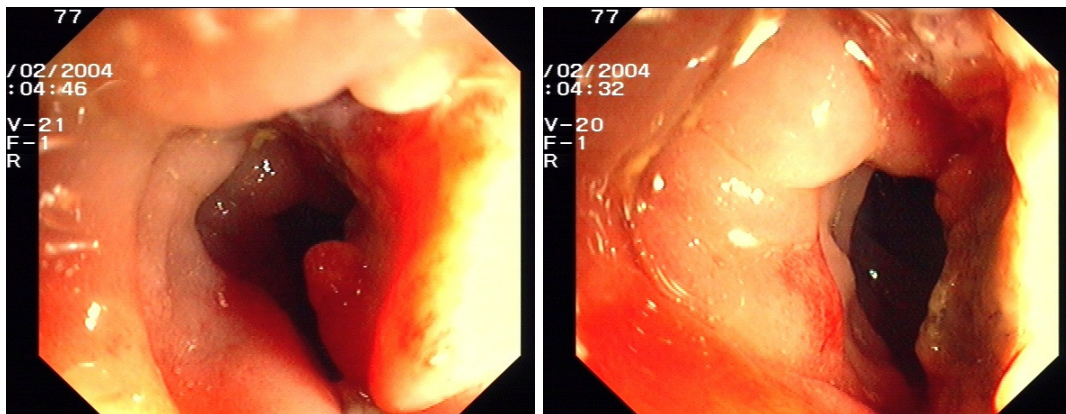


Abbildung 3: einwachsender zirkulärer Tumor im Sigma

5.4.2 Stenose

Abgesehen von den Kolorektalkarzinom-Patientinnen hatten insgesamt sieben Patientinnen ($7/96 = 7,3\%$) eine Stenose, die das Vorspiegeln unmöglich machte.

Von den Ovarialkarzinom-Patientinnen, hatten vier von 37 Patientinnen (10,8%) eine Darmstenose

1. Kompression von außen
2. fixiertes Sigma
3. Knickstenose
4. nicht näher beschrieben)

Von diesen vier Patientinnen hatten zwei einen tumorösen Darmbefall von außen. Eine Resektion erfolgte jedoch nicht, da die Patientinnen intraoperativ als nicht operabel galten.

Bei den anderen Fällen handelte es sich um:

1. stenosierende Sigmadivertikulitis
2. Stenose durch Kompression von Außen bei Zystadenom
3. Knickstenose bei Actinomyces-Infektion des Uterus mit Beteiligung der Adnexa und des Sigma.

5.4.3 Kompression, Fixation oder Adhäsion des Darms

Wenn die Adnexkarzinom-Patientinnen, mit Ausnahme des Extraovariellen Ovarialkarzinoms, betrachtet werden, so zeigen 14 von 36 Patientinnen koloskopisch einen komprimierten, fixierten oder adhärenen Darm. Fünf Patientinnen davon ($5/14 = 0,4$) wurden darmteilreseziert (bei einem Fall eine Dünndarmteilresektion, bei den restlichen vier Fällen eine Dickdarmteilresektion). Bei weiteren vier Patientinnen wurde intraoperativ ein Darmbefall diagnostiziert, der Darm aber nicht reseziert, da diese Fälle als inoperabel galten.

Von den 36 Adnexkarzinom-Patientinnen zeigten 22 Patientinnen keinen komprimierten, fixierten oder adhärenen Darm. Bei dreien wurde der Darm teilreseziert ($3/22 = 0,2$). Von den restlichen 19 Patientinnen, bei denen keine Darmresektion durchgeführt wurde, hatten drei Patientinnen einen Darmbefall. Diese waren inoperabel oder es war keine Prognoseverbesserung durch den Eingriff zu erwarten.

Adnexkarzinom	Darmresektion	Keine Darmresektion	Summe
Kompression, Fixation, Adhäsionen des Darms	5 ⁽¹⁾	9 ⁽²⁾	14
Keine Kompression, keine Fixation, keine Adhäsion	3	19 ⁽³⁾	22
Summe	8	28	36

Tabelle 4: Häufigkeit von endoskopisch vermuteten extraluminalen Veränderungen im Sinne von Kompression, Fixation oder Adhäsion im Zusammenhang zu Darmteilresektion bei den Adnexkarzinom-Patientinnen

(1) davon eine Patientin mit Dünndarmteilresektion

(2) davon vier Patientinnen mit Kolonbefall

(3) drei Patientinnen mit Kolonbefall (und eine Patientin mit peritonealem Befall der Kolon-Serosa)

.Parameter	Statistischer Wert	Berechnung
Sensitivität	62,50%	$5/(5+3) = 5/8$
Spezifität	67,85%	$19/(9+19) = 19/28$
Positiver Vorhersagewert	35,71%	$5/(5+9) = 5/14$
Negativer Vorhersagewert	86,36%	$19/(3+19) = 19/22$

Tabelle 5: Die statischen Werte der endoskopisch vermuteten extraluminalen Veränderung im Sinne von Kompression, Fixation oder Adhäsion als indirektes Zeichen zur Vorhersage einer Darmteilresektion bei Adnexkarzinom-Patientinnen

5.4.4 Adenome

Von den 101 Patientinnen hatten 15 Patientinnen Adenome (14,9%).

Bei den Adnexkarzinom-Patientinnen (ohne Kolorektalkarzinom als Zweitkarzinom) hatten 6 von 36 Patientinnen Adenome (16,7%).

Bei den Patientinnen ohne Adnexkarzinom oder kolorektalem Karzinom (insgesamt 60 Patientinnen) traten in neun Fällen Adenome (15,0%) auf.

	Gesamt	Mit Adenom	Anteil
Adnexkarzinom-Patientinnen (ohne Kolorektalkarzinom)	36	6	16,7 %
Patientinnen ohne Adnex- oder Kolonkarzinom	60	9	15.0 %

Tabelle 6: Häufigkeit der prämaligen Adenome bei Adnexkarzinom-Patientinnen und bei einem Kontrollkollektiv

5.4.5 Kolorektales Karzinom

Fünf (5%) Patientinnen wiesen ein kolorektales Karzinom auf.

Fallunterscheidung	Alter der Patientin	GI-Beschwerden	CEA (µg/l)
Fall 1	54,8	Keine	7,63
Fall 2	57,8	vorhanden	16,92
Fall 3	54,3	keine	26,91
Fall 4	65,2	Keine	0,52
Fall 5	61,8	keine	3,38

Tabelle 7: Kolorektalkarzinom-Fälle

Bei den ersten drei Fällen bestand schon durch das makroskopische Bild der Koloskopie der Verdacht auf ein kolorektales Karzinom.

Die Operation erfolgte am Tag nach der Koloskopie um den Patientinnen eine zweimalige Darmreinigung zu ersparen. Der histologische Befund der Koloskopie hatte daher keinen Einfluss auf das operative Vorgehen, da dieser Befund erst postoperativ verfügbar war.

Bei allen Patientinnen wurde in Zusammenarbeit mit der chirurgischen Abteilung eine Staging-Operation auch des Kolorektalen Karzinom durchgeführt.

Bei den oben genannten fünf Patientinnen handelte es sich um:

Fall 1

Zökumkarzinom PT4, PN1, M1 mit bilateral ovariellen Metastasen. Hier wurde eine Hemikolektomie und Adnexektomie beidseits durchgeführt.

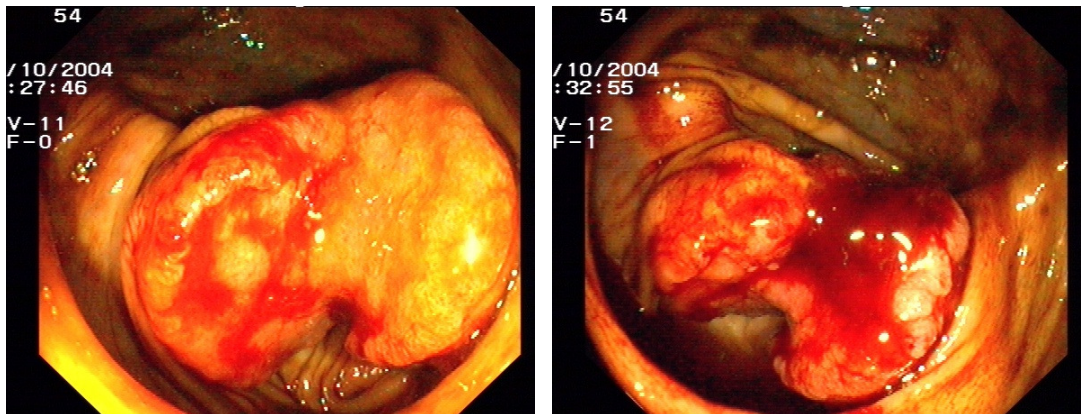


Abbildung 4: Karzinom im Coecum (Koloskopie zu Fall 1)

Fall 2

Kolonkarzinom PT4, N2 mit klinisch angegebener direkter Infiltration des linksseitigen Adnexes. Operativ ist eine tiefe anteriore Rektumresektion mit Adnexektomie beidseits durchgeführt worden.

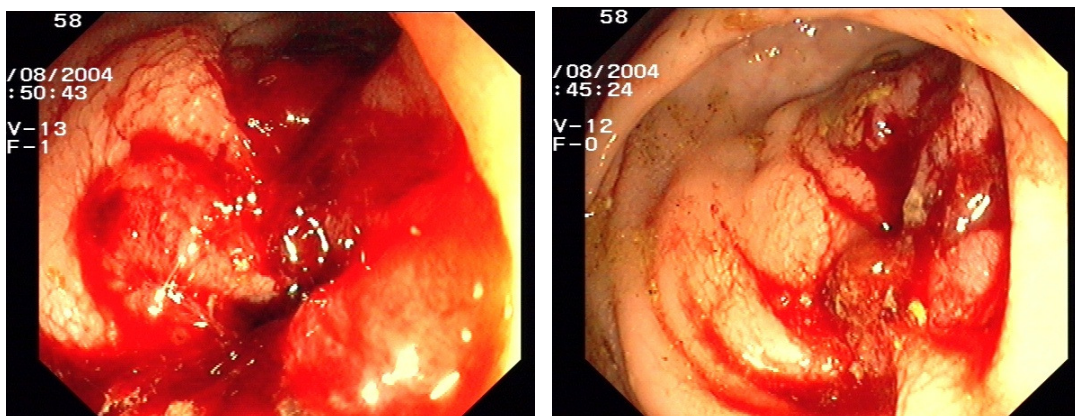


Abbildung 5: Subtotal stenosierendes Karzinom (Koloskopie zu Fall 2)

Fall 3

Sigmakarzinom PT3, PN2, M1 mit Krukenberg-Tumor des linken Ovars.
Eine Sigmaresektion mit Adnexektomie beidseits wurde in diesem Fall durchgeführt.

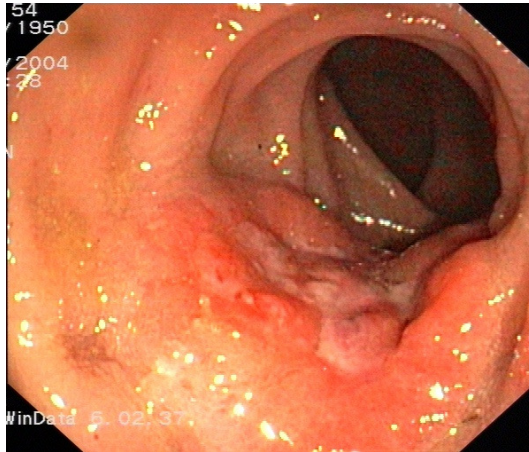


Abbildung 6: Malignom im Sigma (Koloskopie zu Fall 3)

Fall 4

Ovarialkarzinom PT3c, PN1, M0 und ein Kolonkarzinom als Zweitkarzinom PT1, PN0.

In diesem Fall blieb das Kolonkarzinom bei der Koloskopie unerkannt.
Ein Tumorbefall der Sigmaserosa durch das Ovarialkarzinom wurde durch einen Schnellschnitt bestätigt, weswegen eine Sigmateilresektion erfolgte. In diesem Resektat konnte das Zweitkarzinom histologisch diagnostiziert werden. Dieser Befund ist ausführlich mit den Pathologen und nach Zusatzuntersuchungen als Zweitkarzinom bestätigt worden.

Fall 5

Kolonkarzinom T4, Nx, Mx – hier war die Diagnose aufgrund des makroskopischen Bildes der Koloskopie allein nicht möglich. Das Kolonkarzinom wurde erst durch die histologische Untersuchung des endoskopisch benigne erscheinenden abgetragenen **Polypen** diagnostiziert. Der Befund war aber, aufgrund der oben genannten organisatorischen Gründe, erst postoperativ verfügbar. Die Patientin wurde dann sekundär am Kolonkarzinom operiert.

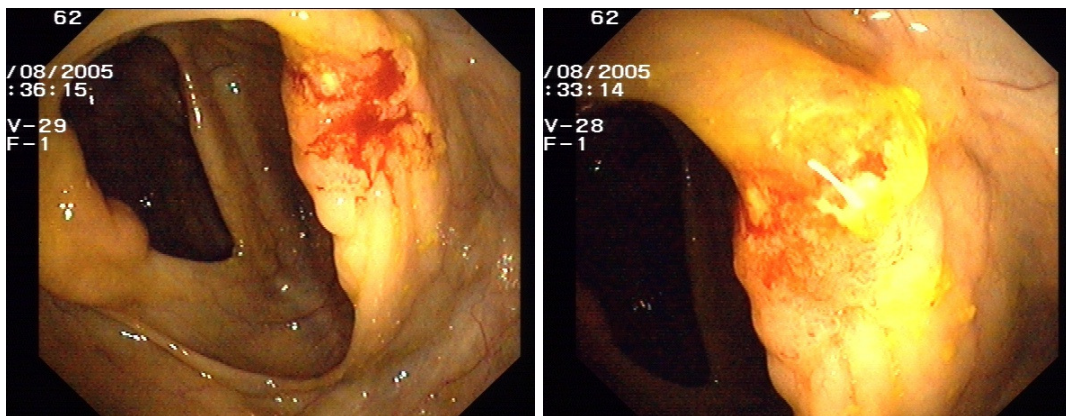


Abbildung 6: Atypischer rasenartiger Polyp mit Einziehungen (Koloskopie zu Fall 5)

5.4.6 Komplikationen der Koloskopie und Darmreinigung

In 100 % der Fälle wurde eine präoperative Koloskopie von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt. Bei einem einzigen Fall (0.99 %) trat eine Komplikation auf.

In diesem Fall kam es nach einer Mukosektomie zu einer arteriellen Blutung, welche mit zwei Clips versorgt werden musste.

Bei allen Adnexkarzinom- und Kolorektalkarzinompatientinnen war die Darmreinigung ausreichend.

5.5 Darmteilresektion

Es wurde insgesamt bei 15 von 101 (14,9%) Patientinnen eine Darmteilresektion durchgeführt.

- Drei der Patientinnen hatten ein kolorektales Karzinom.
- Eine Patientin hatte ein Extraovarielles Ovarialkarzinom mit Sigmabefall.
- Weitere sieben Patientinnen hatten ein Adnexkarzinom (in einem dieser Fälle wurde eine Dünndarmteilresektion durchgeführt).
- Bei einer Patientin wurden ein Ovarialkarzinom und ein Kolonkarzinom als Zweitkarzinom diagnostiziert
- Eine Patientin hatte einen gemischten epithelialen Tumor des linken Ovars bestehend aus einem benignen Brenner-Tumor und einem fokal proliferierenden muzinösen Zystadenom (Dünndarmteilresektion)
- Bei einer weiteren Patientin lag eine stenosierende Sigmadivertikulitis vor.

Durch die Koloskopie war die Darmteilresektion bei den Adnexkarzinom-Patientinnen nur bei einer Patientin vorhersehbar (hier handelte es sich um ein Extraovarielles Ovarialkarzinom).

Bei Betrachtung aller Patientinnen war die Darmteilresektion in fünf von 15 Fällen vorhersehbar (drei Fälle mit einem kolorektalen Karzinom, ein Fall mit Extraovariellem Ovarialkarzinom und ein Fall mit einer stenosierenden Sigmadivertikulitis).

5.6 Darmbefall ohne Darmresektion

Nicht in allen Fällen, bei denen Darm befallen war, wurde eine Darmteilresektion durchgeführt. Grund waren die Inoperabilität der Patientinnen oder keine zu erwartete Prognoseverbesserung durch den Eingriff.

In dieser Studie hatten sieben Adnexkarzinom-Patientinnen einen Darmbefall (in einem Fall davon Dünndarmbefall), ohne dass eine Darmteilresektion

durchgeführt wurde. Auch hier wurde endoskopisch in keinem Fall eine Tumorerinfiltration festgestellt.

6 Diskussion

6.1 Lebensalter

Das Durchschnittsalter der Ovarialkarzinom-Patientinnen unseres Kollektiven betrug 65,8 Jahre und lag somit nur geringfügig unter dem in der Literatur angegebenen mittleren Erkrankungsalter von 67 bis 68 Jahren.

6.2 Tumorstadium

24,3% von den Adnexkarzinom-Patientinnen in dieser Studie befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in den frühen Adnexkarzinom-Stadien FIGO I–IIA, 75,7% in den fortgeschrittenen Adnexkarzinom-Stadien FIGO IIB–IV. Dieser Prozentsatz des fortgeschrittenen Tumorstadiums entspricht dem in der Literatur angegebenen Prozentsatz von über 70% [Fuks et al.1989].

6.3 Darminfiltration

Von den 37 Adnexkarzinom-Patientinnen wurde bei einer Patientin koloskopisch präoperativ eine Darminfiltration diagnostiziert. Das entspricht 2,7% der Adnexkarzinom-Patientinnen. Bei Einbeziehung des gesamten Patientinnen-Kollektivs entspricht dies einem Anteil von 1%.

Im Vergleich hierzu ergab die Studie von Ravizza et al. 2005 einen Anteil von 6% der Ovarialkarzinom-Patientinnen, bei denen eine koloskopische

Darminfiltration diagnostiziert wurde. Bei der Studie von Petru et al. 2003 waren es 4,3%.

6.4 Darmbefall ohne koloskopisch diagnostizierbare Infiltration

In dieser Studie hatten 13 von 36 Adnexkarzinom-Patientinnen einen Dickdarmbefall. Das entspricht 36,1% (davon ausgenommen ist das Extraovarielle Ovarialkarzinom). Nur bei sieben davon wurde eine Darmteilresektion durchgeführt.

Bei keinem dieser Fälle konnte präoperativ koloskopisch eine Infiltration diagnostiziert werden.

Bei Adnexkarzinom-Patientinnen scheint die Tunica mucosa des Darms, trotz tumorösen Befalles der äußeren Wandschichten, erst spät infiltriert zu werden. Daher ist der Befall koloskopisch nicht erkennbar und die präoperative Koloskopie für die Vorhersage einer Darmteilresektion bei den Adnexkarzinom-Patientinnen ungeeignet.

6.5 Stenose

Insgesamt hatten, abgesehen von den Kolorektalkarzinom-Patientinnen, sieben Patientinnen eine Stenose (7,3%), die das Vorspiegeln unmöglich machte. Somit war hier die diagnostische Bedeutung der Koloskopie eingeschränkt.

6.6 Kompression, Fixation oder Adhäsion des Darmes

Nachdem eine deutliche Infiltration des Adnexkarzinoms in einem einzigen Fall vorkam, geprüft, inwieweit die Koloskopie, durch eine Veränderung des Darms im Sinne von Kompression, Fixation, oder Adhäsion, eine erforderliche Darmteilresektion prognostizieren kann. Die Sensitivität liegt in diesem Zusammenhang bei 62,5% und verschlechtert sich auf 57,1%, wenn der Fall mit Dünndarmteilresektion unberücksichtigt bleibt. Auch die Spezifität von 67,9% ist

niedrig. Der positive Vorhersagewert beträgt 35,7% und der negative Vorhersagewert 86,4%.

Aus diesen statistischen Werten ergibt sich, dass die Koloskopie auch bei vermuteten extraluminalen Veränderungen im Sinne von Kompression, Fixation, oder Adhäsion bei den Adnexkarzinom-Patientinnen keinen Prognosefaktor für die Indikation zur Darmteilresektion darstellt.

6.7 Adenome

Bei den Adnexkarzinom-Patientinnen hatten 16,7% Adenome. Von den Patientinnen, bei denen weder ein Adnexkarzinom noch ein kolorektales Karzinom diagnostiziert wurde, hatten 15% Adenome. Somit haben die Adnexkarzinom-Patientinnen, im Vergleich zu entsprechend anderen Kollektiven, kein signifikant erhöhtes Risiko an einer prämaligen Darmveränderung zu erkranken.

Auch bei der Studie von Ravizza D et al (2005) wurde kein gesteigertes Auftreten von Adenomen bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen beobachtet.

6.8 Kolorektales Karzinom

In unserem Kollektiv hatten fünf Patientinnen (5%) ein primäres kolorektales Karzinom. Bei dreien wurde dieses Karzinom präoperativ koloskopisch diagnostiziert. Bei der vierten Patientin lag ein Karzinom in einem Polypen vor und konnte so nur histologisch gesehen werden. Hätte man auf den histologischen Befund der Koloskopie vor der Operation abgewartet, wäre es möglich gewesen bei der vierten Patientin das Kolonkarzinom präoperativ zu diagnostizieren.

Auch bei der oben erwähnten Studie von Ravizza et al. (2005) hatten 4,2% der Patientinnen mit Verdacht auf Ovarialkarzinom ein kolorektales Karzinom.

Bei der Studie von E. Petru et al. 2003 betrug der Anteil der Kolorektalkarzinom-Patientinnen 1,7% (10 von 573).

Im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht ein deutlich erhöhtes Auftreten von kolorektalen Karzinomen bei den Patientinnen mit Verdacht auf Ovarialkarzinom. Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes betrug die Inzidenz in Deutschland im Jahre 2004 bei Frauen im Alter zwischen 60 bis unter 65 Jahren 122,7 Fälle pro 100.000 und zwischen 65 bis unter 70 Jahren 169,3 pro 100.000.

Aufgrund dieser Häufigkeit soll bei einem Verdacht auf ein Adnexkarzinom immer an ein kolorektales Karzinom als Differenzialdiagnose gedacht werden.

Von den Kolorektalkarzinom-Patientinnen waren drei Patientinnen älter als 55 und zwei Patientinnen wenige Monate jünger als 55 Jahre alt.

Eine einzige Patientin hatte gastrointestinale Beschwerden.

Auch CEA Werte von (0,52; 3,38; 7,63; 16,92; 26,91) weisen nicht auf ein kolorektales Karzinom hin. Somit ist das Herausfiltern von diesen Fällen präoperativ ohne Koloskopie nicht möglich.

In diesem Zusammenhang ist auf die Vorsorgekoloskopie als wichtige und unverzichtbare Krebsfrüherkennungsuntersuchung hinzuweisen.

Im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms wird die hohe Vorsorgekoloskopie seit dem 01.10.2002 allen Versicherten ab dem 55. Lebensjahr im Abstand von 10 Jahren bis zum 75. Lebensjahr zugänglich gemacht (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2002).

6.9 Komplikationsrate der Koloskopie

Mit einer Komplikationsrate von 1% ist die Koloskopie eine risikoarme Untersuchungsmethode.

7 Schlussfolgerungen und klinische Hinweise

Als Schlussfolgerungen der vorliegenden Studie können folgende Aussagen zusammengefasst werden:

1. In einem einzigen Fall von den 37 Adnexkarzinom-Patientinnen wurde koloskopisch präoperativ eine Darminfiltration diagnostiziert (2,7 %).
2. Bei 14 von 37 Adnexkarzinom-Patientinnen (abgesehen von der Patientin mit einem Kolonkarzinom als Zweitkarzinom) war eine Darmteilresektion erforderlich, obwohl es endoskopisch keine Zeichen für einen Tumoreinbruch gab (37,8 %):
 - Bei 7 Patientinnen wurde eine Darmteilresektion durchgeführt, davon ein Fall mit Dünndarmresektion
 - Die anderen 7 Patientinnen waren inoperabel, davon ein Fall mit Dünndarmbefall
3. Die Koloskopie stellt kein geeignetes präoperatives Verfahren zur Abschätzung einer erforderlichen Kolon-Teilresektion bei Adnexkarzinom-Patientinnen dar. Dies gilt ebenso bei endoskopisch vermuteten extraluminalen Veränderungen im Sinne von Kompression, Fixation oder Adhäsion.

Es scheint, dass bei Adnexkarzinom-Patientinnen die Tunica mucosa des Darms, trotz tumorösen Befalles der äußeren Wandschichten, lange Zeit nicht infiltriert wird und somit endoskopisch nicht sichtbar ist.
4. In einem einzigen Fall von 37 Adnexkarzinom-Patientinnen trat eine Änderung der Operationsstrategie durch die Koloskopieergebnisse ein (2,7 %).
5. 4 von 37 Adnexkarzinom-Patientinnen (10,8 %) hatten eine Darmstenose, die eine koloskopische Passage unmöglich machte.
6. Adnexkarzinom-Patientinnen haben im Vergleich zu anderen Kollektiven kein signifikant erhöhtes Risiko, an prämaligen Adenomen zu erkranken
7. Die Koloskopie ist bei einer Komplikationsrate von 1% eine risikoarme Untersuchungsmethode.

8. Die Häufigkeit an kolorektalen Karzinomen bei Patientinnen mit Verdacht auf ein Adnexkarzinom ist fast 50-mal höher als bei der Normalbevölkerung. Im untersuchten Kollektiv von 101 Patientinnen hatten 4 ein primäres kolorektales Karzinom und in einem Fall ein Kolonkarzinom als Zweitkarzinom zum Ovarialkarzinom (zusammen 5 %). Daher erscheint der Einsatz der präoperativen Koloskopie zum Ausschluss eines primären kolorektalen Karzinoms als Differenzialdiagnose zum Adnexkarzinom relativ indiziert.

8 Zusammenfassung

Das Ovarialkarzinom stellt als zunächst okkultes Karzinom mit fehlenden Screening-verfahren ein Problemkarzinom dar. Über 70% aller Ovarialkarzinome werden im Stadium FIGO III und IV diagnostiziert. Im Rahmen der operativen Therapie liegt die Darmresektionsrate beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in größeren Zentren bei etwa 40-50% [Sehouli, Henrich et al. 2006].

Um die Darmresektion präoperativ zu prognostizieren führt man in einigen Zentren eine Koloskopie durch. Die Wertigkeit der Koloskopie in diesem Zusammenhang wurde in mehreren wissenschaftlichen Arbeiten untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeiten waren widersprüchlich. Daher ist das Ziel dieser Arbeit kritisch den Stellenwert der Koloskopie in der präoperativen Diagnostik von Adnexbefunden und in der Planung des Operationsmanagements zu untersuchen.

Methodik: Diese Studie ist eine retrospektive Studie. Das Kollektiv besteht aus 101 Patientinnen mit Verdacht auf Ovarialkarzinom. Alle wurden präoperativ koloskopiert und am Folgetag operiert. Die Ergebnisse des operativen Vorgehens wurden mit den aus der Koloskopie resultierenden Ergebnissen verglichen.

Die Adenomhäufigkeit im Kolon bei Adnexkarzinom-Patientinnen wurde mit den Patientinnen verglichen, die weder ein Adnexkarzinom noch ein kolorektales Karzinom aufwiesen.

Ergebnisse: 37 Patientinnen (36,6%) hatten ein Adnexkarzinom (einschließlich einer Patientin mit Kolonkarzinom als Zweitkarzinom). Nur bei einer Patientin konnte eine Darminfiltration des Adnextumors koloskopisch präoperativ nachgewiesen werden.

Weitere 4 Patientinnen wiesen ein kolorektales Karzinom auf.

Adenome traten bei Adnexkarzinom-Patientinnen in 16,7% und im Kontroll-Kollektiv in 15,0% der Fälle auf.

Pathologische extraluminale Befunde in der Koloskopie wie Kompression, Fixation oder Adhäsion des Darms als indirektes prognostisches Zeichen ergeben eine Sensitivität von 62,5% bei einer Spezifität von 67,9%. Der positive Vorhersagewert hinsichtlich einer erforderlichen Darmteilresektion beträgt lediglich 35,7%, und der negative Vorhersagewert 86,7%.

Schlussfolgerungen:

Die Koloskopie stellt kein geeignetes Untersuchungsverfahren zur Vorhersage einer erforderlichen Darmteilresektion bei Adnexkarzinom-Patientinnen dar. Da im untersuchten Kollektiv von 101 Patientinnen (davon 37 Patientinnen mit Adnexkarzinom) 5 Patientinnen mit einem bis dahin unerkannten kolorektalen Karzinom diagnostiziert wurden, erscheint der Einsatz der präoperativen Koloskopie relativ indiziert. Schließlich ist die Häufigkeit an einem kolorektalen Karzinom (ohne Verdacht auf Adnexkarzinom) zu erkranken sehr viel niedriger. Demgegenüber haben Adnexkarzinom-Patientinnen kein signifikant erhöhtes Risiko, an einer prä malignen Darmveränderung zu erkranken.

9 Literaturverzeichnis

Avarez LD, To A, Boots LR et al (1987) CA 125 as a serum marker for poor prognosis in ovarian malignancies. Gynecol Oncol 26:284-289

Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F (2004) Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Auflage, Thieme Verlag

Batzler WU, Giersiepen K MPH, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P et al. (2008) Krebs in Deutschland 2003 – 2004 Häufigkeiten und Trends, Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 6. überarbeitete Auflage

Bauerschlag D O, Meinhold I, Schem C, Mundhenke C, Jonat W, Maass N (2006) Borderline-Tumor des Ovars, Der Gynäkologe 6: 438-441

Baumann KH, Wagner U (2006) Innovative Therapiekonzepte beim Ovarialkarzinom, Der Gynäkologe 10: 791-795

Beel R, Petticrew M, Sheldon T (1998) The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 105: 1136-1147

Bender HG, Diedrich K, Friedrich M, Jonat W, Friese K, Kreienberg R (2006) Ovarialkarzinom State of the art, Trends, Kontroversen (Teil 1). Der Gynäkologe 6: 419-427

Bender HG, Diedrich K, Friedrich M, Jonat W, Friese K, Kreienberg R (2006) Ovarialkarzinom State of the art, Trends, Kontroversen (Teil 2), Der Gynäkologe 10: 761-767

Blümke S. (1995) Pathologie. Berlin, New York, Walter de Gruyter-Verlag. 743 - 748.

Böcker W, Denk H, Heitz Ph U (2004) Pathologie, 3.Auflage, Urban und Fischer

Bookman MA for the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) (2006) 5-arm phase II randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin © vs combination with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubich (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. J Clin incol 24 (185):5002

Boyd J (2001) Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. In: Rubin S, Sutton G, eds. Ovarian Cancer. Philadelphia: Lippincott, Williams &Wilkins: 3-17

Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A (2007) Gynäkologie und Geburtshilfe, 5. Auflage, Thieme Verlag

Bridgewater JA, Nelstrop AE, Rustin GJ, Gore ME, McGuire WP, Hoskins WJ (1999) Comparison of Standard and CA-125 Response Criteria in Patients With Epithelial Ovarian Cancer Treated With Platinum or Paclitaxel. Journal of Clinical Oncology 17:501-508

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 20:1248-1259.

Bühling K J, Lepenies J, Witt K (2001) Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, 2. Auflage, Urban und Fischer

Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, Feltmate CM, Berkowitz RS, Muto MG (2008) Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Nat Clin Pract Oncol.* 5(3):134-5.

Dausch E, Ortmann O (2006) Ovarialkarzinom Stellenwert der Nachsorgeuntersuchung einschließlich der CA 125-Bestimmung. *Der Gynäkologe* 10: 786-790

De Priest, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, Shenson D, Kryscio R, Hunter JE, Andrews SJ (1994) The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 55:174-178.

Du Bois A, Quinn M, Thigpen T et. (2005) 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 16 [Suppl 8]: viii7-viii12

Du Bois A, Weber B, Rochon J et al. (2006) Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 24: 1127-1135

Eeles RA. (2000) Future possibilities in the prevention of breast cancer: intervention strategies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research* 2:283-290

Eisenkop SM, Nalick RH, Wang HJ, Teng NN (1993) Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival *Gynecol Oncol* 51(2):224-9

Eisenkop SM, M.D. Friedman RL, Wang HJ, M.P.H (1998) Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: A prospective study. Gynecologic Oncology 69:103-108.

Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM (2000) The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer 88:144-153.

Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, Tzonou A, Negri E, Parazzini F et al. (1991) pooled analysis of 3 European case- control studies of Ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. Int. J cancer 49:57-60

Fuks Z, Newmann CE, Ford C, Jordan JH. (1989) Patterns of spread of ovarian carcinoma: relation to therapeutic strategies. Ovarian Cancer. :39-51.

Gerber B, Janni W, Friese K (2006) Gynäkologische Onkologie, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Gershenson D M, McGuire W P , Gore M, Quinn M A, Thomas G (2004) Gynecologic Cancer Controversies in Management, Elsevier Churchill Livingstone

Gornall RJ, Talbot R (1999) Can flexible sigmoidoscopy predict need for colorectal surgery in ovarian carcinoma? , Eurpean Journal of Gynaecological Oncology, 20(1): 13-5

Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, Du Bois A (2006) Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Stady Group comparing quality of life in patients with

ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. J Clin Oncol 24: 579-586

Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ et al (1995) A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer 76:284-290

Hartge P, Whittemore AS, Itnyre J and the Collaborative Ovarian Cancer Group (1994) Rates and risks of ovarian cancer in subgroups of white women in the United States. Obstet Gynecol 84: 760-764

Hawighorst T, Emons G (2006) Therapie von Keimstrang-Stroma-Tumoren und Keimzelltumoren des Ovars, Der Gynäkologe 6: 442-448

Hoskins W (1993) Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 71:1534-1540

Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS (1994) The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 170(4):974-980

Jacobs I et Lancaster J (1996) The molecular genetics of sporadic and familial epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 6:337-355.

Jacques W (2000) Interpretation of Diagnostic Tests, seventh Edition, Lippincott Williams and Wilkins

Jänicke F (1999) Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom: Entwicklungen der operativen und systemischen Therapie, Deutsches Ärzteblatt 96(5): A-281 / B-224 / C-211

Kaufmann M, Beckmann M W, Emons G, Dall P, Ebert A D, Hantschmann P, von Minckwitz G, Schmalfeldt B (2006) Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, State of the Art 2006, Zuckschwerdt

Kiechle M (2007) Gynäkologie und Geburtshilfe 1. Auflage, Urban und Fischer

Kikkawa F, Kawai M, Mizuno et al (1994) Recurrence of epithelial ovarian carcinoma after clinical remission. Gynecol Obstet Invest 38:65-69.

Kirschbaum M Münstedt K (2005) Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage, Thieme

Knollmann F, Coakley FV (2006) Mehrzeilen-CT Klinische Anwendung und Protokolle, Elsevier Urban und Fischer

Kristensen GB, Vergote I, Eisenhauer E et al. (2004) First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage IIb-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG. And NCIC CTG. J Clin Oncol 22 (145): 5003

Kuhn W, du Bois A, Pfisterer J (2001) operative Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, Der Gynäkologe 34(11): 1050-1057

Kuhn W, Florack G, Roder J, Schmalfeldt B, Pache L, Rust M, Ulm K, Späthe K, Jänicke F, Siewert J R, Graeff H (1998) The influence of upper abdominal surgery on perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV. Internatinal Journal of Gynecologic Cancer 8: 56-63

Kurzeder C, Kreienberg R (2006) Frühes Ovarialkarzinom Operative und medikamentöse Therapie, Der Gynäkologe 6: 449-453

Layer G, Van Kaick G, Delorme S (2008) Radiologische Diagnostik in der Onkologie, Band 2, Springer

Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G et al (1987) CA-125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 69:223-227

Lenhard MS, Burges A (2006) Medikamentöse Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs, *Der Gynäkologe* 10: 780-785

Lichtenegger W, Sehouli J, Buchmann E, Karajanev C, Weidemann H (1998) Operative results after primary and secondary debulking-operations in advanced ovarian cancer. *Journal of Obstet and Gyn Research* 24(6):447-451.

Lorenzen M (1996) The value of MRI in staging gynecologic tumors. *Aktuelle. Radiol.* 6:63-68.

Lothar T (2005) Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für medizinische Diagnostik, 6. Auflage, TH-Books, S 1306-1309

Marchetti M, Zambon A, Lamaina V, Spadaro M, Marchioro S (2002) Ultrasound as a possible screening method in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 23:123-126.

Marra G, Boland C. (1995) Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*; 87:1114-1125.

Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ (2000) Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 107:165-169

McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF et al. (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with Paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334:1-6

Messmann H (2004) Lehratlas der Koloskopie, Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation, Thieme Verlag

Mohnike W, Hör G (2006) PET/CT- Atlas Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik, Springer

Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, Weber B, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Tung N, Neuhausen S (2001) Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA 1 or BRCA 2 mutations: a case-control study. Lancet 357:1467-1470

Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK et al. (2000) Exploratory Phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 18:3084-3092

NIH: (1994) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: Screening, Treatment, and Follow-up. Gynecologic Oncology; 55:4-12.

Ozols RF, Bundy BN, Greer BE (2003) Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 21 3194-3200

Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G et al. (1999) Pelvic and paraaortic Lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival Gynecologic Oncology 74:7-11

Pecorelli S, Benedet J, Beller U, Creasman W, Heintz A, Pettersson F (2001) FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Oxford, England: Isis Medical Media Ltd 6:1-184.

Petru E, Kurschel S, Walsberger K, Haas J, Tamussino K, Winter R (2003) Can bowel endoscopy predict colorectal surgery in patients with an adnexal mass?, Int J Gynecol Cancer 13(3):292-6

Pfisterer J, Jonat W, Hilpert F (2006) Medikamentöse Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, Der Gynäkologe 10: 768-771

Pfisterer J, Weber B, Reuss A et al. (2006) Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A gynaecologic cancer intergroup trial of the AGO-Ovar and GINECO. J Natl Cancer Inst 98:1036-1045

Placido de S, Scambia G, Di Vango G et al. (2004) Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. J Clin Oncol 22(13):2635-2642

Pott G (2004) Koloskopie-Atlas mit Anleitungen zur Prophylaxe des Kolonkarzinoms, Schattauer Verlag

Ravizza D, Fiori G, Trovato C, Maisonneuve P, Crosta C (2005) Is Colonoscopy a suitable investigation in the preoperative staging of ovarian cancer patients?, Digestive and liver disease 37(1):57-61

Riede UN, Werner M, Schäfer HE (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. Auflage, Thieme Verlag

Rubin E, Farber J L (1999) Pathology, Third Edition, Lippincott – Raven publishers

Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE (1996) Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125:North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 7:361-364

Sautter T, Transvaginalsonographie (1990) Hippokrates

Scharf A, Günter HH, Sohn C (2002) Screening auf Ovarialkarzinom, Gynäkologe 35:537-547

Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D (2002) Gynäkologische Onkologie, 7. Auflage, Schattauer

Schmidt-Matthiesen H, Hepp H (1998) Gynäkologie und Geburtshilfe, 9.Auflage, Schattauer

Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D (2004) Gynäkologie und Geburtshilfe, 10.Auflage Schattauer

Schneider A, Köhler C, Possover M, Diebolder H (2002) Operative Therapie des Ovarialkarzinoms. Gynäkologische Praxis Heft 2:293-304

Schröer A, Fischer D, Lüdders D, Diedrich K, Friedrch M (2006) Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom, Der Gynäkologe 10: 774-779

Scully RE, Sobin LH (1999) World Health Organization (WHO). International histological classification of tumours. Histological typing of ovarian tumours. Springer, Berlin Heidelberg

Scully RE, Young RH, Clement PhB (1998) Atlas of tumor pathology: Tumors of ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad

ligament. AFIP, Washington D.C.

Sehouli J (2004) Multimodales Management maligner Ovarialtumore. Med. Habilitationsschrift. Charité Universitätsmedizin Berlin

Sehouli J, Hennrich W, Braicu I, Lichtenegger W (2006) Präoperative Diagnostik beim Ovarialkarzinom was ist sinnvoll, was ist entbehrlich?. Der Gynäkologe 6: 428-437

Sehouli J, Lichtenegger W (2004) Neue Therapien in der Gynäkologischen Onkologie Update 2004/05, akademos

Stauber M, Weyerstahl T (2005) Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage Thieme Verlag

Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W (2003) Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage, Thieme Verlag

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92: 205-216

Utlar C (2003) Die operative Therapie des Ovarialkarzinoms: Ergebnisse der Frauenklinik der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf von 1996 bis 2001; Dissertationsschrift Medizinische Fakultät der Universität Hamburg

Utlar C, Osterholz T, Dose Schwarz J, Thomssen C, Jänicke F (2005) Die Bedeutung der radikalen zytoreduktiven Chirurgie für die Überlebenszeit von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, Geburtsh Frauenheilk 65: 1168-1177

van der Burg MEL, Lammes FB, Verweij J et al (1990) The role of CA125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. Ann Oncol 1:301-302

van Nagell JR, De Priest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ (2000) The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 77:350-356

Vergote IB, Bormer OP, Abeler VM (1987) Evaluation of serum CA125 levels in the monitoring of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 157:88-92

Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW (2007) Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer

Whittemore AS, Harris R, Itnyre J et al (1992) Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Am J Epidemiol 136:1184-1203

Internetlinks

<http://www.ago-ovar.de>

AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom
Informationen zu Studien

<http://www.noggo.de>

Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
Informationen zu Studien

<http://www.eierstock-krebs.de>

AGO Kommission Ovar
Informationen zu Standards, Leitlinien, Kliniken, Qualitätssicherung

<http://www.ago-online.org>

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
Informationen zu Leitlinien

<http://www.rki.de>

Robert-Koch-Institut

10 Anhang

Auswertungsbögen

Thema: Die Bedeutung der Rekto-Sigmoido-Coloskopie im Rahmen der präoperativen Diagnostik von Ovarkarzinomen

Patientendaten

Name, Vorname	
Patientennummer	
Geburtsdatum	
Stationärer Aufenthalt von – bis	
Datum der Erfassung	

Anamnese

Beschwerden		+ / - /nicht angegeben
GI-Beschwerden	Völlegefühl	
	Übelkeit	
	Obstipation	
	Blut im Stuhl	
	Defäkationsschmerz	
	Durchfall	
Kreuzschmerzen		
Miktionsstörung		
Gewichtszunahme oder - abnahme		
Aszites		
Vaginale Blutung		
Sonstiges		

Befunde	Vorhanden
---------	-----------

--

Klinische Untersuchung

Bimanuelle Untersuchung / Rektovaginale Palpation	Befund
O.B.	
Adnexegebiete frei	
Tastbarer Tumor	
Tumorgröße	
Konsistenz	
Doppelseitiger Befund	
Verwachsung mit der Umgebung	
Knotenbildung im Douglasraum	
Sonstiges	

Rektale Untersuchung	Befund
O.B.	
Tastbarer Tumor	
Sonstiges	

Labor	Präoperativ
Hb (12-16)	g/dl
Leuko (3,800-10,500)	/nl
Thrombozyten (140-345)	/nl
CRP bis 5	mg/l
BSG (50 J bis 20, 50-64 J bis 30)	mm/l
CA125 (0-35 Normal) (0-65 bei benignen Erk.)	U/ml
CEA bis 3,4 (Raucher bis 5)	ng/ml

Vaginale Ultraschalluntersuchung	Vorhanden
O.B.	
Einkammrige, homogene Zyste	

Mehrkammrige zystische Adnextumor	
Außenbegrenzung unscharf, unregelmäßig konfiguriert	
Komplexe inhomogene (echoleere, -reiche, -dichte) Anteile od. solides Reflexmuster d. Binnenstruktur	
Solide und papilläre Strukturen innerhalb des Tumors	
Septen unterschiedlicher Dicke	
Aszites	

Computertomographie	Vorhanden
O.B.	
Darminfiltration	
Solider Anteil des ovariellen Tumors	
Aszites	
Lymphadenopathie	
Tumorbefall des Omentum maius	
Peritoneale Prozesse	
Sonstiges	

MRT	Vorhanden
O.B.	
Darminfiltration	

LSK	Befund
Darm	
Ovarien	

Koloskopie		Vorhanden
O.B.		
Tumoreinbruch		
Polypen		
Stenose	geringgradige	
	Vorspiegeln unmöglich	
Spontanblutung		
Lymphome		
Komplikationen	Verletzung d. Darmw. (Blutung, schmerzen)	
	Perforation / Peritonitis	
	Infektion /Sepsis	
	Allerg. Reaktion(Brech-Juckreiz, Hautausschlag)	
	Sonstiges	
Kompression durch benachbarten Tumor		
Starrheit / Elastizität der Darmwand		
Schleimhaut	Irreguläre Oberfläche	
	kontaktvulnerabel	
	ödematös	
	Glas-livide	
	Einsenkung	
Colon-ca		
	Ulzerierter Tumor, exkaviert	
	Sessil polypoider Tumor, nodulär oder läppchenförmig	
	stenosierender Tumor	
	Flach-prominenter Tumor	
Zeichen entzündlicher Veränderung		
Ulkus		
Divertikolose		
Sonstiges		

Gezielte Biopsie aus unklarem/suspektem Befund	Ja		Nein	
Histologischer Befund				

--

Polypen-Histologie

Operative Verfahren	
Entfernung der erkrankten Adnexen	
Entfernung des Uterus	
Entfernung des pelvinen Peritonäums	
Omentektomie	
Tumorbefallene Anteile von Blase	
Tumorbefallene Anteile des Darms	
Splenektomie	
Leberteilresektion	
Lymphonodektomie	
sonstiges	

Tumorrestgröße	
----------------	--

Postoperative Stadieneinteilung		
pT	pN (NX, N0, N1)	pM (M0, M1)
T1		
T1a		
T1b		
T1c		
T2		
T2a		
T2b		
T2c		
T3		
T3a		
T3b		
T3c		

Histologisches Grading

GX	GB	G1	G2	G3	G4

Histologischer Befund

Metastatischer Tumor	Befund
Tumor des Gastrointestinaltraktes	
des Uterus	
der Mamma	
Sonstiges	

Epitheliale Ovarialtumore	Befund
Seröses Kystadneom (s. Zystadenom, s.papilläre Zystadenofibrom, s. Adenofibrom)	
Muzinöses Kystadenom(zervikaler Typ, intestinaler Typ)	
Endometroide Tumore(endomet. Zystadenom, Zystadenofibrom Vom Klarzelltyp)	
Brenner Tumor	
Borderline Tumor (serös, muzinös, endometroid)	
Seröses Kystadenokarzinom	
Muzinöses Kystadenokarzinom	
Endometroides Karzinom	
Klarzellkarzinom (Mesonephroides Zystadenom)	
Maligner Müller – Misch tumor	
Undifferenziertes ovarialkarzinom	
Karzinom Sarkom	

Tumore des sexuell nichtdifferenzierten Gonadenmesenchyms	Befund
Fibrom	
Andere bindegewebige Tumoren (Leiomyom, Osteom, Angiom)	
Sarkom	

Tumore des sexuell differenzierten Gonadenmesenchyms	Befund
--	--------

Granulosatumor	
Thekazelltumor = Thekom	
Sertoli-Leydig-Zelltumor =Androblastom	

Keimzelltumor	Befund
Differenziertes gutartiges Teratom	
Malignes Teratom	
Ovariellles Chorionepitheliom	
Dottersacktumor	
Dysgerminom =(Seminom)	

11 Danksagung:

Herrn Prof. Dr. med. Carstensen möchte ich für Überlassung des Themas sowie für die Korrekturen und Verbesserungsvorschläge danken.

Sehr herzlich danke ich Herrn Dr. Joachim Guntau, der mich mit Interesse an meiner wissenschaftlichen Arbeit speziell im endoskopischen Teil unterstützt hat. Ebenfalls danke ich Frau Dr. Renana Schinker für ihre Betreuung

Meiner Mutter Layla Khider aber auch meinem Vater Ezzat Hamoudeh möchte ich ganz besonders danken für ihre ständige Motivation und ihren Rückhalt

Der größte Dank überhaupt gilt meinem Ehemann Hussein El Nakib, weil er mich auf meinem Weg Schritt für Schritt begleitet und mich in meinen Plänen und Projekten immer unterstützt.

Meinen beiden allergrößten Schätzen - meine Kinder Jinan und Ibrahim El Nakib - danke ich für deren Verständnis, dass Mama auch mit anderen wichtigen Themen beschäftigt ist.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Schul Ausbildung

Studium

Famulatur

Berufserfahrung

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Kinana Hamoudeh